



(12) Offenlegungsschrift
(10) DE 44 40 337 A 1

(51) Int. Cl. 6:
A 61 K 9/10
A 61 K 9/14

DE 44 40 337 A 1

(21) Aktenzeichen: P 44 40 337.2
(22) Anmeldetag: 11. 11. 94
(23) Offenlegungstag: 15. 5. 96

(71) Anmelder:
dds drug delivery services Gesellschaft zur
Förderung der Forschung in pharmazeutischer
Technologie und Biopharmazie mbH, 24119
Kronshagen, DE

(72) Erfinder:
Müller, Rainer H., 12161 Berlin, DE; Becker, Robert,
88397 Biberach, DE; Kruss, Bernd, 88397 Biberach,
DE; Peters, Katrin, 10559 Berlin, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

(54) Pharmazeutische Nanosuspensionen zur Arzneistoffapplikation als Systeme mit erhöhter
Sättigungslöslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit

(57) Durch Überführung von Arzneistoffen in eine Nanosuspension werden Systeme mit einer stark erhöhten Sättigungslöslichkeit (Cs) erhalten. Bei Arzneistoffen, deren Bioverfügbarkeit aufgrund ihrer niedrigen Sättigungslöslichkeit zu gering ist, kann diese durch Herstellung einer Nanosuspension erhöht werden.

Es kann eine über die durch die Oberflächenvergrößerung bewirkte Steigerung hinausgehende Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit erzielt werden, die durch die zusätzliche Erhöhung der Cs bewirkt wird. Nanosuspensionen mit höchster Stabilität werden durch Einsatz sehr niedriger Tensid- und Stabilisatorkonzentrationen erreicht.

Tensidfreie Nanosuspensionen können hergestellt werden. Großtechnische Herstellung von Nanosuspensionen mit einem sehr geringen Gehalt an Partikeln im Mikrometerbereich ist mit Kavitation und den damit verbundenen Vorteilen möglich. Eine Herstellung durch Kavitation war nicht für möglich erachtet worden, da eine Blockierung des ca. 25 µm breiten Spaltes durch die pulverisierten Arzneistoffpartikel erwartet wurde.

Alternativ kann die Herstellung über Scher- und Prallwirkung in Strömungsdispersiermaschinen unter Ausnutzung der obigen Prinzipien optimaler Stabilisierung oder tensidfreier Herstellung erfolgen.

DE 44 40 337 A 1

Beschreibung

1. Bereich der Erfindung

5 Die Erfindung b trifft einen Arzneistoffträger aus reinem Wirkstoff mit hoher Sättigungslöslichkeit und hoher Lösungsgeschwindigkeit, die physikalische Stabilisierung — insbesonder auch unter Verwendung sehr niedriger Tensid- und Stabilisatorkonzentrationen — sowie Verfahren und Verfahrensparameter zu seiner Herstellung, die Arzneistoffträger mit einem mittleren Durchmesser von 10—1000 nm erzeugen bei gleichzeitig so niedrigem Gehalt an Mikropartikeln in der Teilchenpopulation, so daß neben anderen Applikationsformen auch 10 intravenöse Injizierbarkeit möglich ist.

2. Definition und Vorteile von Nanosuspensionen

15 Definition der Nanosuspension im Sinne der Erfindung

Disperses System in flüssig oder fest in halbfest, wobei die dispergierte Phase aus reinem Wirkstoff oder einem Wirkstoffgemisch besteht. Der mittlere Durchmesser der dispergierten Phase liegt zwischen 10 nm und 1000 nm (bestimmt mit Photonenkorrelationspektroskopie), wobei die Verteilung der Population recht eng ist, das heißt 20 der Anteil an Mikropartikeln in der Teilchenpopulation ist sehr gering. Die Nanosuspension kann tensidfrei sein, aber auch Tenside oder Stabilisatoren oder beide enthalten. Die Nanosuspension kann auch lyophilisiert oder sprühgetrocknet sein, auch können die Nanopartikel einer Nanosuspension in eine feste Trägermatrix eingearbeitet sein.

25 Vorteile von Nanosuspensionen

Die Herstellung von Arzneistoffpartikeln mit einer Größe im Nanometerbereich hat viele Vorteile aus pharmazeutische-technologischer, biopharmazeutischer, pharmakologischer und medizinischer Sicht. Einige davon sind:

1. Die Lösungsgeschwindigkeit steigt mit Vergrößerung der Partikeloberfläche entsprechend dem Gesetz von Noyes-Whitney. Dadurch erhöht sich die Anflutungsgeschwindigkeit von Wirkstoffen, der maximale Plasmaspiegel wird schneller erreicht (z. B. orale oder i. v. Applikation einer Nanosuspension). Herstellung von Nanosuspensionen ist somit für alle Substanzen interessant, bei denen die Auflösungsgeschwindigkeit der bestimmende Faktor für die Bioverfügbarkeit ist.
2. Die intravenöse Applikation schwerlöslicher Wirkstoffe kann durch Nanosuspensionen ermöglicht werden. Immer mehr neu entwickelte Arzneistoffe besitzen eine sehr niedrige Löslichkeit oder sind fast unlöslich, und zwar gleichzeitig in Wasser und organischen Lösungsmitteln. Eine pharmakologische Testung ist nach oraler oder i. m. Applikation aufgrund der durch die niedrige Löslichkeit bedingten geringen Bioverfügbarkeit nicht möglich. Intravenöse Injektion scheidet aufgrund Fehlens eines geeigneten Lösungsmittelgemisches aus. Als Nanosuspension kann der Wirkstoff ohne Blockade von Blutkapillaren injiziert werden. In dem im Vergleich zum Injektionsvolumen relativ großen Blutvolumen (z. B. 20 ml zu 6 l) kommt es dann zu einer Auflösung des Wirkstoffes, wobei die Blutproteine oft zusätzlich lösungsvermittlende Wirkung haben.
3. Über Formulierung als Nanosuspension kann eine Reduzierung des Injektionsvolumens von Arzneistoffen erzielt werden. Bei geringer Wasserlöslichkeit resultiert ein relativ großes zu applizierendes Volumen bei Verabreichung eines Wirkstoffes als Lösung. Alternativ kann der Wirkstoff als Nanosuspension formuliert werden, wobei die Arzneistoffpartikel in einem gesättigten Lösung des Wirkstoffes dispergiert sind. So könnte eine Infusion durch eine Bolusinjektion ersetzt werden.
4. Nanosuspensionen können zur kontrollierten Arzneistoffapplikation eingesetzt werden. Nach oraler Gabe könnte über die M Zellen im Gastrointestinaltrakt eine orale Immunisierung erfolgen, über Bioadhäsiva könnte eine selektive Anreicherung in Absorptionsfenstern des Gastrointestinaltraktes erzielt werden.
5. Nanosuspensionen sind Delivery Systeme für das Drug Targeting. Nach intravenöser Injektion reichern sich Partikel in Abhängigkeit von ihren Oberflächeneigenschaften in bestimmten Organen gezielt an, z. B. Leber, Milz oder Knochenmark (R. H. Müller, Colloidal Carriers for Controlled Drug Delivery and Targeting, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 1991). Nach parenteraler Applikation läßt sich eine Anreicherung im Lymphsystem erzielen. Gezielte Anreicherung des Arzneistoffes am Wirkort reduziert die Nebenwirkungen, erhöht die therapeutische Effizienz und damit den therapeutischen Index.

60 3. Kenntnisstand über Nanosuspensionen und Herstellungstechnologie

Die Vorteile von Nanosuspensionen konnten bisher nicht ausgenutzt werden, da mit konventionellen Mahltechniken (Trockenmahlung in Kugelmühle, Luftstrahlmahlung) dieser Teilchengrößenbereich nur sehr beschränkt zugänglich ist. Man erhält bei der Luftstrahlmahlung zwar Pulver mit 100% der Teilchen kleiner als ca. 65 25—50 µm, diese Pulver enthalten jedoch nur einen Anteil von wenigen Prozent an Partikeln im Nanometerbereich. Beispieldhaft ist die mit dem Laser Diffractometer (LD) gemessene Teilchengrößenverteilung des luftstrahlgemahlenen Arzneistoffs RMKP 22 (4-[N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-ethanolamin]2,7-bis(cis-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)-6-phenyl-pteridin) in Fig. 1 dargestellt. 100% der Teilchen sind zwar kleiner als 25 µm, jedoch

nur 8% der Partikel befinden sich in dem Bereich unterhalb 1000 nm, d. h. 92% sind $> 1 \mu\text{m}$. Man könnte nun annehmen, daß man die Nanometerfraktion abtrennt und die restlichen Partikel einem erneuten Mahlprozeß unterwirft, um so zu weiteren Nanopartikeln zu kommen. Dies ist jedoch nur beschränkt möglich, da man im fortschreitenden Mahlprozeß mit zunehmendem Zerkleinerungsgrad zu immer perfekteren Kristallen kommt, die nachher durch die maximal erreichbaren Mahlkräfte nicht mehr weiter zu zerkleinern sind (P. List, Arzneiformenlehre, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 1976). Zusammenfassend ist somit festzustellen, daß Nanopartikel aus Arzneistoffen mit konventioneller Trockenmahltechnik und anschließender Fraktionierung hergestellt werden können, jedoch mit einem großen Nachteil: Wirkstoffverlust von ca. mehr als 90%. Die Wirtschaftlichkeit ist in der Regel nicht mehr gegeben.

Als weitere Mahltechnik wurde die Naßmahlung eingesetzt (Sandell, E., Grundriß der Galenischen Pharmazie, Govi-Verlag GmbH, Frankfurt am Main, 1962), zum Beispiel unter Verwendung einer Premier Mill Mühle (Sandell, a.a.O.) oder einer Kugel- bzw. Perlmühle (Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, Springer-Verlag, Berlin, 1925). Bei Anwendung einer Perlmühle ergibt sich zwar eine Hauptpopulation an Partikeln im Nanometerbereich, jedoch ist noch ein deutlicher Anteil an Partikeln oberhalb von $1 \mu\text{m}$ vorhanden. Fig. 2 zeigt die LD-Durchmesser 50%, 90%, 95%, 99% aus der Partikelgrößenverteilung des Arzneistoffes RMKP 22. RMKP 22 wurde (Dispermat) ohne Tensidzusatz (Fig. 2: A) und unter Zusatz von 3% Tween 80 (Fig. 2: A + Tensid) in der Perlmühle gemahlen. Es liegt bereits der Durchmesser 50% der tensidfreien Probe bei ca. $2 \mu\text{m}$, d. h. 50% der Partikel sind $> 2 \mu\text{m}$. Ein Teil dieser Mikrometerpartikel kann auf Agglomeration zurückgeführt werden. Wie in der Literatur beschrieben (Sandell, a.a.O.; P. H. List, Arzneiformenlehre, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1976; Sucker, H. Speiser, P. Fuchs, P. Pharmazeutische Technologie, George Thieme Verlag Stuttgart, 1978; Müntzel, K. Büchi, J. Schultz, O.-E., Galenisches Praktikum, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1959) kann die Aggregation in Suspensionen durch Zusatz von Tensiden (Tween 80, Pluronic F 68) oder allgemein Stabilisatoren (z. B. Polyvinylpyrrolidon-PVP, Pluronic F 68) verhindert werden. Nach Zusatz von Tween 80 zur Verhinderung der Aggregation ergab sich nur eine geringfügige Reduzierung in den Durchmessern der Volumenverteilung, was den weniger effektiven Verkleinerungsprozeß einer Perlmühle an sich belegt (Fig. 2). Eine weitere Reduzierung in der Teilchengröße in derartigen Mühlen ist möglich, wenn die Viskosität des Dispersionsmediums erhöht wird, wobei die Drehzahl jedoch konstant bleiben muß (W. Holley, Dissertation, Friedrichs Universität Karlsruhe, 1984; W. Holley, Homogenisieren mit Hochdruck, Niederdruck, Ultraschall und anderen Techniken, Vortrag 35. Jahrestagung der APV, Straßburg, 1989). In der Regel wird dies auch von den Mühlenherstellern empfohlen (z. B. Dyno-Mill, A. Bachofen AG Maschinenfabrik). Tensid-stabilisierte Mikropartikel wurden ebenfalls patentiert (United States Patent No. 5,246,707), wobei diese auch noch Eisenpartikel innerhalb der Mikropartikel enthalten können, um eine Lokalisierung der Partikel über magnetische Felder zu ermöglichen.

Die Herstellung von Nanosuspensionen durch Naßmahlung wurde von Motoyama et al. als Verfahren patentiert (U.S. Patent No. 4,540,602) und von Liversidge et al. die Naßmahlung mit einer Perlmühle unter Zusatz von Substanzen wie PVP und Pluronic F68 (U.S. Patent No. 5,145,684). Die Verfahren haben jedoch folgende Nachteile:

1. Es ist nur eine chargenweise Produktion mit einer für industrielle Fertigung zu geringen Ansatzgröße möglich.
2. Es kommt zum Abrieb an den eingesetzten Mahlperlen (Zirkondioxid, Glas). Zirkondioxid und Glasabrieb mag für orale Applikationen noch tolerabel erscheinen, jedoch weniger für parenterale oder gar intravenöse Gabe.
3. Es ist immer noch ein relativ großer Anteil an Partikeln $> 5 \mu\text{m}$ vorhanden. Analyse der Charge aus Fig. 2 mit dem Coulter counter Multisizer II, der sensitiver als ein Laser Diffractometer ist, ergab eine Zahl von 52.671.000 Partikeln pro ml einer 5%igen Arzneistoffsuspension, die oberhalb von $5 \mu\text{m}$ waren.

Eine andere seit langem bekannte Herstellungsmethode ist "via humida paratum", die Präzipitation durch Eingießen einer Wirkstofflösung in ein Nichtlösungsmittel (Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, Springer-Verlag, Berlin, 1925). Durch Eingießen in das Nichtlösungsmittel wird der Ostwald Miersche Bereich schnell durchlaufen und es kommt zur Ausfällung eines sehr feinen Präzipitates. Die ausgefällten Partikel weisen ebenfalls einen deutlichen Anteil im Mikrometerbereich auf. Fig. 3 zeigt die Teilchengrößenverteilung (Laser Diffractometer, Volumenverteilung) einer RMKP 22 Suspension, via humida paratum hergestellt. Der Arzneistoff wurde in Ethanol gelöst (3%, 20 ml) und in 100 ml einer wäßrigen Tensidlösung gegossen (1,2% Pluronic F68). Das Ende des Meßbereiches beträgt $80 \mu\text{m}$, große Fraktionen zwischen ca. $18 \mu\text{m}$ bis $80 \mu\text{m}$ wurden detektiert.

Die Herstellung von Nanosuspensionen durch Präzipitation wurde ebenfalls patentiert (EP O 275,796 and EP O 418 151 A1 (Modellarzneistoff: Amphotericin)).

Die Präzipitation hat jedoch folgende Nachteile:

1. Restgehalt des Produktes an Lösungsmitteln, der nur sehr schwer oder nicht vollständig zu entfernen ist.
2. Beim Ausfällen kommt es zu einer Verzögerung der Arzneistoffkristallisation.
3. Teilweise recht hoher Anteil an Partikeln im Mikrometerbereich.

Nanosuspensionen können ebenfalls durch starke Scherkräfte in Flüssigkeiten (jet stream) verbunden mit dem Aufeinanderprallen von Partikeln hergestellt werden. Geräte zur Erzeugung von Flüssigkeitsströmen mit hoher Geschwindigkeit (z. B. 700 m/s) sind der Mikrofluidizer (Microfluidics Inc.) oder der Nanojet (Nanojet Engineering GmbH), eine Weiterentwicklung des Microfluidizers.

3. Beschreibung der Erfindung

Hauptschwierigkeiten bei der Herstellung von Nanosuspensionen sind u. a. die Reduzierung des Anteils an Partikeln im Mikrometerbereich (besonders an Partikeln größer 5 µm bei Suspensionen zur i. v. Applikation) sowie die Verwendung eines Verfahrens, daß sowohl die großtechnische Produktion erlaubt als auch gleichzeitig in Produkt er gibt, das aus toxikologischer Sicht als Arzneimittel durch die Zulassungsbehörden (Bundesgesundheitsamt in der BRD, FDA in den USA) zulassungsfähig ist. Zur Dispergierung von Ölen im Rahmen der Produktion von FettEmulsionen zur parenteralen Ernährung werden zur großtechnischen Produktion seit vielen Jahren Kolben-Spalt-Hochdruckhomogenisatoren eingesetzt. Das Dispergierungsprinzip ist die Kavitation. Hierbei wird eine grobdisperse PräEmulsion durch einen ca. 25 µm breiten Spalt gedrückt. Hierbei sinkt nach Bernoulli (Sucker, H., Speiser, P., Fuchs, P., Pharmazeutische Technologie, George Thieme Verlag Stuttgart, 1978) aufgrund der hohen Strömungsgeschwindigkeit der auf der Flüssigkeit lastende statische Druck unterhalb des Dampfdruckes der Flüssigkeit bei der herrschenden Temperatur ab. Die Flüssigkeit siedet, es kommt zur Bildung von Gasblasen, die beim Austritt aus dem Spalt unter nun herrschendem Normaldruck kollabieren (Kavitation). Durch die starken Implosionskräfte kommt es zum Zerreißen der Öltropfen in Tropfen einer Größe von ca. 200 bis 500 nm. Eine Eignung dieses Dispergierungssystems zum Zerkleinern von Feststoffen – zugeführt in Form einer groben Suspension – wurde als nicht gegeben betrachtet, da erwartet wurde, daß der Spalt durch Pulverpartikel mit einer Größe von bis zu 50 µm oder auch durch Aggregationen kleinerer Partikel verstopfen würde. Auch war fraglich, ob die Implosionskräfte zur Zerkleinerung von Kristallen mit wenig Fehlstellen, d. h. sehr harten Kristallen, ausreichten.

Es wurden Suspensionen mit luftstrahlgemahlenen Arzneistoffen in wässriger Tensidlösung hergestellt. Die Arzneistoffkonzentration betrug 3%, 9% und 15%. Als Modellarzneistoff wurde RMKP 22 eingesetzt. Die Suspension wurde im Kolben-Spalt-Homogenisator unter den Bedingungen 1500 bar, drei Zyklen homogenisiert. Die Durchmesser der resultierenden Nanopartikel sanken vom 1. bis zum 3. Zyklus (Beispiele 1 bis 3).

Es wurde der Durchmesser der Hauptpopulation und der Anteil an Partikeln im Mikrometerbereich als Funktion der Zyklenzahl untersucht. Der Durchmesser der Hauptpopulation und der Anteil an Partikeln im Mikrometerbereich nahmen mit der Anzahl der Zyklen ab, wobei ein starker Abfall während der ersten 3 bzw. 6 Zyklen auftrat, ein leichterer Abfall vom 5. bzw. 7. bis zum 10. Zyklus, keine Änderung mehr ab dem 10. Zyklus aufgrund des Erreichens der Grenzdispersität unter der bei 1500 bar sich ergebenden Leistungsdichte (Beispiele 4 und 5).

Nanosuspensionen, die nach 10 Zyklen erhalten wurden, zeigten einen mehrfach geringeren Anteil an Partikeln > 1 µm und > 5 µm pro Volumeneinheit als kommerzielle FettEmulsionen zur parenteralen Ernährung (Beispiel 6). Bei FettEmulsionen auftretende Kapillarblockade ist durch die Metabolisierung der FettEmulsion reversibel. In ca. 4 Stunden wird eine applizierte FettEmulsion von den endothelständigen Lipasen abgebaut. Bei der Nanosuspension ist eine Blockade durch die Auflösung des Nanoteilchens reversibel. Aufgrund der erhöhten Sättigungslöslichkeit (Beispiel 7) kommt es zu einem schnellen Auflösungsprozeß der Nanoteilchen bei Verdünnung der Nanosuspension (Beispiel 8).

Durch Verkleinern des Durchmessers der Mikropartikel von 3,64 µm (Dm) auf den Durchmesser der Nanosuspension von 800 nm (Dn) kam es zu einer starken Erhöhung der Sättigungslöslichkeit. Durch Schüttelexperimente wurde eine Sättigungskonzentration für die RMKP 22-Mikropartikelsuspension von Csm 1,98 mg/l, für die RMKP 22-Nanosuspension eine deutlich höhere Csn von 3,29 mg/l ermittelt (Beispiel 7).

Durch Verkleinerung der Teilchengröße wurde eine Erhöhung der Sättigungslöslichkeit zwar erwartet, jedoch nicht in dieser Höhe. Eine Erhöhung der Sättigungslöslichkeit bei Verkleinerung der Teilchengröße wird in der Gleichung von Ostwald-Freundlich postuliert (Voigt, R., Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie, Verlag Chemie Berlin, 1984), wobei diese jedoch bei Partikeln im Bereich von Mikrometern nicht zum Tragen kommt (alleinige Abhängigkeit der Sättigungslöslichkeit als substanzspezifische Kenngröße von der Temperatur):

$$\frac{R \cdot T}{M} \cdot \ln \frac{C_{sm}}{C_{sn}} = \frac{4 \cdot y}{D_m - D_n}$$

M — Molekülmasse

Dm — Durchmesser Mikropartikel
Dn — Durchmesser Nanopartikel

y — Grenzflächenspannung Wirkstoff
T — absolute Temperatur

Csm — Sättigungslöslichkeit Mikropartikel
Csn — Sättigungslöslichkeit Nanosuspension
σ — Dichte

Die in dieser Höhe aufgetretene Steigerung der Sättigungslöslichkeit ist schwerlich mit der relativ geringen Teilchengröße undifferenziert zu erklären. Der einzige mögliche variable Parameter in der obigen Gleichung ist die Grenzflächenspannung y. Nach Ostwald-Freundlich ist die beobachtete Erhöhung der Sättigungslöslichkeit nur erklärbar durch eine nicht erwartete Änderung der Grenzflächenspannung y, die durch den Homogenisations-

prozeß erfolgt sein muß. Der Energieeintrag während des Homogenisationsprozesses muß zu einer Erhöhung von y und einer damit verbundenen Erhöhung von der Sättigungslöslichkeit geführt haben. Somit ist es offensichtlich möglich, durch Überführung der Mikropartikel in Nanopartikel mittels eines h chenergetischen Prozesses die Grenzflächenspannung so stark zu erhöhen, daß daraus resultierend die Sättigungslöslichkeit stark ansteigt.

Polymorphie, als eine mögliche Ursache für die höhere Sättigungslöslichkeit, konnte nicht nachgewiesen werden. Im Röntgendiffraktogramm ergeben sich keine Unterschiede zwischen Mikropartikeln und der Nanosuspension. Eine andere mögliche Ursache ist die Hydrophobisierung der Oberfläche durch Aufbrechen von "idealen" Kristallen, die mit konventioneller Mahltechnik nicht zerstörbar sind. Bruchflächen entstehen nicht mehr bevorzugt an Fehlstellen (List, a.a.O.), sondern gehen direkt durch das Kristall. Besitzen die aus einem idealen Kristall neu entstandenen Bruchflächen eine höhere Grenzflächenspannung, so resultiert daraus eine höhere Sättigungslöslichkeit. Ein weiterer möglicher Effekt, der nicht ausgeschlossen wird, ist die Veränderung des Krümmungsradius. Die Packungsdichte der Tenside an der Oberfläche ist durch die geänderten geometrischen Verhältnisse nicht mehr optimal, daß heißt weniger dicht gepackt. Daraus resultiert eine erhöhte Grenzflächenspannung an der Grenzfläche der Nanopartikel.

Aus bisherigen Lagerdaten über mehrere Wochen ist dieser Zustand einer höher gesättigten Lösung auch stabil. Partikelwachstum durch Rekristallisation fand nicht statt.

Die Noyes-Whitney Gleichung beschreibt die Lösungsgeschwindigkeit dc/dt (Stricker, H. (Hrsg) Physikalische Pharmazie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1987):

$$\frac{dc}{dt} = \frac{D A}{dx} (C_s - C_t)$$

dc/dt — Lösungsgeschwindigkeit

A — Oberfläche der Partikel

C_t — Konzentration zur Zeit t im Lösungsmedium

dx — Distanz zwischen gesättigter Schicht an der Teilchenoberfläche und dem Ort mit C_t

D — Diffusionskonstante

C_s — Sättigungskonzentration

Von den theoretischen Überlegungen war durch die Überführung der Mikropartikel in die Nanopartikel eine Steigerung der Lösungsgeschwindigkeit lediglich aufgrund der Vergrößerung der Oberfläche A erwartet worden, was bei Überführung eines $3,64 \mu\text{m}$ Partikels in ein 800 nm Teilchen eine Steigerung um den Faktor 4,55 ausmacht. Durch die überraschenderweise aufgetretene Erhöhung von Sättigungslöslichkeit (aufgrund der unerwarteten deutlichen Änderung der Grenzflächenspannung y) kommt es zu einer zusätzlichen Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit. Dies bewirkt selbst in Lösungen mit einer Konzentration von C_{sm} eine schnelle Partikelauflösung (Beispiel 8). Für eine intravenöse Applikation von Nanosuspensionen hat dies natürlich den Vorteil, daß es aufgrund der großen Verdünnung (z. B. 10 ml in 6 l) im Blut zu einer raschen Auflösung der injizierten Substanz kommt. Weiter fördert auf die Auflösung wirken die im Blut vorhandenen Proteine über eine mögliche Solubilisierung von Wirkstoffen.

Als hochdisperses System kann bei den Nanosuspensionen eine Instabilität während der Lagerung nicht ausgeschlossen werden. Die Langzeitstabilität wurde daher mit PCS und Laser Diffractometrie untersucht. In Nanosuspensionen mit optimierter Zusammensetzung wurde über 8 Wochen Lagerung bei $4-8^\circ\text{C}$ kein Teilchenwachstum detektiert (Beispiel 9).

Es wurden Untersuchungen zur Sterilisierbarkeit mittels Autoklavieren und auch mittels Gamma- durchgeführt. Der Einfluß folgender Parameter auf die Sterilisierbarkeit wurde bestimmt:

- a. die chemische Natur des Tensides (z. B. Lecithine, verschiedene Phospholipide sowie als ethoxylierte Stabilisatoren Tween 80 und Pluronic)
- b. Mischungen aus zwei und mehr Tensiden
- c. die Konzentration der Tenside oder Stabilisatoren.

Aufgrund theoretischer Überlegungen sollten die Tensid- oder Stabilisatorkonzentration deutlich oberhalb der Konzentration zur Erreichung des Plateaus der Adsorptionsisothermen liegen, damit die Oberflächen der dispergierten Partikel dicht mit stabilisierenden Molekülen bedeckt sind. Bei ungenügender Oberflächenbeladung kann es zur Aggregatbildung mittels eines Bridging, anchoring oder einer Flockung durch Wechselwirkung hydrophober Tensideite kommen (B. W. Müller, P. List, Arzneiformenlehre, im Druck). Speziell für sterische Stabilisatoren (z. B. ethoxylierte Blockcopolymere wie Pluronic) ist die Überschreitung der Plateaukonzentration wichtig, da damit die maximale Adsorptionsschichtdicke erreicht wird (Kayes, J. B. and Rawlins, D. A., Adsorption characteristics of certain polyoxyethylene-polyoxypropylene block copolymeres on polystyrene latex, Coll. Polym. Sci. 1979, 257, 622 — 629). Die sterische Stabilisierung nimmt mit der Schichtdicke zu, wobei zur perfekten sterischen Stabilisierung eine Schichtdicke von $> 10 \text{ nm}$ erforderlich ist (Buscall, R. and Ottewill, R. H., The stability of polymer latices in Polymer Colloids, Elsevier Applied Science Publishers, London, 1986, pp 141—217). Oft ist sie vorteilhaft, stark über die Plateaukonzentration hinauszugehen, da dann eine Stabilisierung

durch Verdängung möglich ist (B. W. Müller, P. List, Arzneiformenlehre, im Druck). Bei Annäherung zweier Partikel werden die Tenside aus dem Zwischenraum verdrängt, es entsteht eine tensidfreie Zone zwischen den Partikeln. Zwischen der tensidfreien Zone und der umgebenden Tensidlösung besteht nun eine osmotische Druckdifferenz, Tensidmoleküle drängen aufgrund dieser Differenz zwischen die Partikel, schieben sie wieder auseinander und verhindern so die Aggregation. Das Hineinschieben ist um so ausgeprägter, je größer die osmotische Differenz ist, das heißt je höher die Tensidkonzentration in der Dispersion ist. Aufgrund oben ausführter Überlegungen kommen daher Tensidkonzentrationen im Bereich von einem bis mehreren Prozent zum Einsatz. Die Standardtensidkonzentration in O/W Emulsionen zur parenteralen Ernährung ist daher auch 1,2% Lecithin (z. B. Handelsprodukte wie Intralipid, Lipofundin, Endolipide, Lipovenös etc.). Höhere Konzentrationen werden in der Literatur auch als wesentlich stabilisierender als 0,6% beschrieben und auch verwendet (Meyer, C. E., Fander, J. A., Schurr, P. E., Webster, H. D., Metabolismo 6, 591, 1957). Für ethoxylierte Tenside vom Typ Pluronic (Poloxamer) werden zur Erreichung des Plateaus der Adsorptionsisothermen ebenfalls – in Abhängigkeit vom Poloxamer-Typ, Werte im Bereich von 0,05% bis 0,1% angegeben (Kayes and Rawlins, a.a.O.; Wesemeyer, H., Dissertation, Christian-Albrecht-Universität Kiel, 1993), so daß hier ebenfalls zur Stabilisierung in der Regel Konzentrationen an 1% aufwärts eingesetzt werden, oft sogar zuzüglich eines oder mehrerer anderer Kotside, was insgesamt zu Tensidkonzentrationen bis 5% führt (Schwarz, C., Mehnert, W., Lucks, J. S., Müller, R. H., Solid lipid nanoparticles for controlled drug delivery, Journal of controlled release, 1994; Westesen, K., Siekmann, B., Submicron-sized parenteral carrier systems based on solid lipids, Pharmaceutical and Pharmaceutical Letters, Springer-Verlag 1992).

Die Sterilisierung von Nanosuspensionen stabilisiert mit unterschiedlichen Tensidkonzentrationen ergab jedoch überraschenderweise geringstes Teilchenwachstum bei einer Tween 80-Konzentration von 0,03% bis 0,1%, das heißt im Bereich der Konzentration zur Erreichung des Plateaus der Adsorptionsisothermen bzw. auch leicht darunter (Beispiel 12). Dies bedeutet, daß Nanosuspensionen bei sehr geringen Tensid- und Stabilisatorkonzentrationen optimale Ausgangssuspensionen für das Autoklavieren darstellen.

Da aus toxikologischer Sicht ein möglichst geringer Tensidgehalt wünschenswert ist, wurden auch tensidfreie Nanosuspensionen hergestellt (Beispiel 13). Eingesetzter Wirkstoff war Carbamazepin, zur Verringerung der Sedimentation beim Durchpumpen durch den Homogenisator wurde zur Viskositätserhöhung Natriumcarboxymethylcellulose zugesetzt.

Der Jet stream wurde als Dispergierprinzip ebenfalls auf seine Eignung untersucht. Es wurden ebenfalls qualitativ hochwertige Nanosuspensionen erhalten (Beispiel 14). Nachteilig bei diesem Prinzip ist seine bisherige noch relativ geringe Verbreitung in den Produktionsanlagen der pharmazeutischen Industrie.

Die bei der Dispergierung erhaltene Teilchengröße ist eine Funktion der eingesetzten Leistungsdichte, der Härte des Arzneistoffes, der Viskosität des Dispersionsmediums (Anstieg der Leistungsdichte mit der Viskosität bei gleichbleibender Strömungsgeschwindigkeit der dispergierenden Phase) sowie der Tensideigenschaften (z. B. Wanderungsgeschwindigkeit der Tenside auf im Dispergierprozeß neu gebildete Oberflächen, stabilisierende Wirkung des Tensids auf der Oberfläche im Dispergierprozeß, d. h. unter Streckbelastung der Suspension aufgrund des hohen Eintrages an kinetischer Energie). Durch Modifikation der Herstellungsparameter einerseits und der Rezepturzusammensetzung andererseits kann die erhaltene Teilchengröße beeinflußt werden. Herstellungsparameter und Rezepturzusammensetzung für eine Nanosuspension mit sehr kleinem mittleren Durchmesser gibt Beispiel 15.

Die Anwendungsgebiete für die erfindungsgemäßen Arzneistoffträger sind vielfältig. Beispielsweise kann er zur parenteralen (besonders intravenösen Applikation und zur lymphatischen Absorption), enteralen (besonders mucoadhärente Arzneiformen), pulmonalen und topischen (nasal, dermal, intraoculär) Arzneistoffapplikation und zur Applikation in Körperhöhlen verwendet werden.

Bei der parenteralen Applikation handelt es sich um:

1. Intravenöse Gabe (Targeting zu Leber, Milz, Knochenmark, Lunge, Blutzellen wie Lymphozyten, Monozyten und Granulozyten, Erzeugung von im Blut zirkulierenden Teilchen mit kontinuierlicher Auflösung des Wirkstoffes im Kompartiment Blut).
2. Lymphatische Aufnahme von Arzneistoffträgern durch Injektion in der Nähe von Lymphgefäßen (Targeting von Cytostatika zu Lymphknoten)
3. Intramuskuläre Gabe (Depotform für verlängerte oder langanhaltende Freisetzung von Wirkstoffen, z. B. Kortikoid). Aufgrund der reduzierten Flüssigkeitsmenge im Gewebe kommt es zu einem verlangsamen Auflösungsprozeß, vor allem von schwer- bis praktisch unlöslichen Wirkstoffen).
4. Intraartikuläre Gabe (z. B. für Antirheumatika und Immunsuppressiva bei Arthritis).
5. Intrakavitäre Gabe (z. B. Cytostatika für Krebsformen im Peritoneum und in der Pleurahöhle)
6. Subkutane und intradermale Gabe (z. B. Depotformen für Cytostatika bei Hautkrebs)

Die enteralen Applikationsformen dienen insbesondere zur:

1. Erhöhung der Resorption durch Herstellung mucoadhärenter Arzneistoffträger, die vermehrt sich an die Mucosa anlagern und dort auch länger verbleiben.
2. Oralen Immunisierung durch Wechselwirkung der Arzneistoffträger mit z. B. M Zellen in den Peyer's Patches.
3. Aufnahme von Wirkstoffen über die M Zellen.
4. Resorptionserhöhung lipophiler Wirkstoffe durch unspezifische Anlagerung an die Mucosa, z. B. lipophile Vitamine.
5. Aufnahme von Arzneistoffträgern ins lymphatische System.

Als pulmonale Applikationsformen kommen insbesondere in Betracht:

1. Aerosole, Dosieraerosole (Versprühen einer wässrigen Dispersion der Arzneistoffträger)
2. Aerosole, Dosieraerosole (Versprühen eines Pulvers, wobei die Arzneistoffträger im Nanometerbereich auf Trägerpartikel wie Lactose im Mikrometerbereich aufgesprührt wurden. Die Lactose löst sich in der Lunge und setzt die Arzneistoffträger frei, z. B. zwecks Aufnahme durch Makrophagen oder z. B. sie verbleiben auf der Lungenoberfläche und es lösen sich Wirkstoffe mit Zielgruppe Peritonealzellen I oder II auf.)
3. Instillation der Dispersion, wobei hier evtl. die Spreitung fördernde Substanzen wie Phospholipide oder Phospholipid-assozierte Proteine zugesetzt werden.

5
10

Beispiele für die topische Anwendung

1. Dermatologische Arzneimittel zur Applikation von z. B. Kortikoiden und Antimykotika. Durch die erhöhte Sättigungslöslichkeit der Arzneistoffträger entsteht ein höherer Konzentrationsgradient als bei Wirkstoffkristallen im Mikrometerbereich, die Aufnahme in die Haut ist begünstigt. Zusätzlich besteht bei den Arzneistoffträgern aufgrund ihrer geringen Größe die Möglichkeit, zwischen die Zwischenräume der Stratum corneum Zellen zu gelangen (analog zu Liposomen), was ebenfalls die Hautoaufnahme begünstigt.
2. Augensuspensionen, Augengelée oder Inserte, z. B. für Pilocarpin oder Betablocker. Aufgrund der partikulären Struktur kommt es zu verlängerten Verweilzeiten wie bereits für Nanopartikel aus Polymeren beschrieben. Die Inserte bewirken aufgrund der langsamen Löslichkeit eine sustained release ohne Verwendung einer Steuermembran.
3. Kosmetika analog den liposomalen Präparaten.
4. Partikuläre Applikation von Wirkstoffen in die Nase zwecks nasaler Resorption.

15
20
25

Beispiele für in Form einer Nanosuspension zu verarbeitende Arzneistoffgruppen sind (ggf. in Form ihrer wenig wasserlöslichen Form, z. B. als Base anstelle des Hydrochlorids):

1. Analgetika/Antirheumatika
 - z. B. Morphin, Codein, Piritramid, Fentanyl, Levomethadon, Tramadol, Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin, Naproxen, Piroxicam
2. Antiallergika
 - z. B. Pheniramin, Dimetinden, Terfenadin, Astemizol, Loratadin, Doxylamin, Meclozin
3. Antibiotika/Chemotherapeutika
 - z. B. Rifamycin, Ethambutol, Thiazetazon
4. Antiepileptika
 - z. B. Carbamazepin, Clonazepam, Mesuximid, Phenytoin, Valproinsäure
5. Antimykotika
 - a) intern:
 - z. B. Natamycin, Amphotericin B, Miconazol
 - b) extern außerdem:
 - z. B. Clotrimazol, Econazol, Fenticonazol, Bifonazol, Ketoconazol, Tolnaftat
6. Corticoide (Intern)
 - z. B. Aldosteron, Fludrocortison, Betametason, Dexametason, Triamcinolon, Fluocortolon, Hydrocortison, Prednisolon, Prednylidien, Cloprednol, Methylprednisolon
7. Dermatika
 - a) Antibiotika:
 - z. B. Tetracyclin, Erythromycin, Framycetin, Tyrothricin, Fusidinsäure
 - b) Virustatika wie oben, außerdem:
 - z. B. Vidarabin
 - c) Corticoide wie oben, außerdem:
 - z. B. Amcinonid, Fluprednidien, Alclometason, Clobetasol, Halcinonid, Fluocinolon, Clocortolon, Flumetasolon, Difluocortolon, Fludroycortid, Halometason, Desoximetasolon, Fluocinolid, Fluocortinbutyl, Fluprednidien, Prednicarbat, Desonid
10. Hypnotika, Sedativa
 - z. B. Cyclobarbital, Pentobarbital, Methaqualon, Benzodiazepine (Flurazepam, Midazolam, Nitrazepam, Lormetazepam, Flunitrazepam, Triazolam, Brotizolam, Temazepam, Loprazolam)
12. Immuntherapeutika und Zytokine
 - z. B. Azathioprin, Ciclosporin
13. Lokalanaesthetika
 - a) intern:
 - z. B. Butanilicain, Mepivacain, Bupivacain, Etidocain, Lidocain, Articain
 - b) extern außerdem:
 - z. B. Oxybuprocain, Tetracain, Benzocain
14. Migränenmittel
 - z. B. Lisurid, Methysergid, Dihydroergotamin, Ergotamin
15. Narkosemittel
 - z. B. Methohexital, Propofol, Etomidat, Ketamin, Thiopental, Droperidol, Fentanyl

30
35
40
45
50
55
60
65

16. Nebenschilddrüsenhormone, Calciumstoffwechselregulatoren
z. B. Dihydrotachysterol

17. Ophthalmika
z. B. Cyclodrin, Cyclopentolat, Homatropin, Tropicamid, Pholedrin, Edoxudin, Aciclovir, Acetazolamid, Diclofenamid, Carteolol, Timolol, Metipranolol, Betaxolol, Pindolol, Bupranolol, Levobununol, Carbachol

5 18. Psychopharmaka
z. B. Benzodiazepine (Lorazepam, Diazepam), Clomethiazol

21. Sexualhormone und ihre Hemmstoffe
z. B. Anabolika, Androgene, Antiandrogene, Gestagene, Estrogene, Antiestrogene

10 22. Zytostatika und Metastasehemmer
a) Alkylantien wie Melphalan, Carmustin, Lomustin, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Trofosfamid, Chlorambucil, Busulfan, Prednimustin, Thiotepa
b) Antimetabolite wie Fluorouracil, Methotrexat, Mercaptopurin, Tioguanin
c) Alkaloide wie Vinblastin, Vincristin, Vindesin
15 d) Antibiotika wie Dactinomycin
e) Taxol und verwandte bzw. analoge Verbindungen
f) Dacarbazine, Estramustine, Etoposid

4. Beispiele

20 Die Erfindung wird in den folgenden Beispielen näher erläutert:

Beispiel 1

25 Herstellung einer 3%igen Nanosuspension mit RMKP 22
(4-[N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-ethanolamin]2,7-bis(cis-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)-6-phenyl-pteridin)

<u>Grundrezeptur:</u>	<u>RMKP 22</u>	3,0
	Tween 80	0,1
	Aqua dest. ad	100,0

35 Der pulverisierte Arzneistoff (luftstrahlgemahlen, Partikel bis über 25 µm) wurde mit einer konzentrierten Tensidlösung zur Benetzung in einer Reibschale angerieben, dann mit dem restlichen Aqua dest. unter Reiben aufgefüllt. Alternativ kann das Arzneistoffpulver auch unter Rühren in eine Tensidlösung eingebracht werden. Diese grobdisperse Suspension wurde dann bei Raumtemperatur durch einen kontinuierlich arbeitenden Micron 40 LAB 40 gegeben. Homogenisationsbedingungen: 1500 bar, 1–4 Zyklen. Der mittlere Teilchendurchmesser der Stammsuspensionen (=Suspension mit 0 Zyklen) mit dem Laser Diffractometer gemessen, die resultierenden Nanosuspensionen mit PCS (PI = Polydispersitätsindex):

		<u>Durchmesser PI</u>
45	Suspension mit 0 Zyklen:	3250 nm
	Suspension mit 2 Zyklen:	406 nm 0,244
50	Suspension mit 4 Zyklen:	208 nm 0,770

55	<u>Grundrezeptur:</u>	<u>RMKP 22</u>	3,0
		Tween 80	1,0
		Aqua dest. ad	100,0

60 Herstellung wie bei Beispiel 1. Die resultierenden Nanosuspensionen hatten folgende PCS Kenndaten:

Durchmesser PI

Suspension mit 0 Zyklus:	3250 nm	
Suspension mit 2 Zyklen:	345 nm	0,197
Suspension mit 4 Zyklen:	242 nm	0,188

Beispiel 2

10

Herstellung einer 9%igen Nanosuspension mit RMKP 22

<u>Grundrezeptur:</u> RMKP 22	9,0	
Tween 80	0,3	15
Mannit	16,7	
Aqua dest. ad	100,0	20

Herstellung wie bei Beispiel 1. Die resultierenden Nanosuspensionen hatten folgende PCS Kenndaten:

Durchmesser PI

Suspension mit 0 Zyklus:	3170 nm	
Suspension mit 1 Zyklen:	817 nm	0,288
Suspension mit 2 Zyklen:	914 nm	0,425
Suspension mit 3 Zyklen:	646 nm	0,395
Suspension mit 4 Zyklen:	606 nm	0,276

Beispiel 3

40

Herstellung einer 15%igen Nanosuspension mit RMKP

<u>Grundrezeptur:</u> RMKP 22	15,0	
Tween 80	0,5	45
Mannit	16,7	
Aqua dest. ad	100,0	

Herstellung wie bei Beispiel 1. Die resultierenden Nanosuspensionen hatten folgende PCS Kenndaten:

Durchmesser PI

55

Suspension mit 0 Zyklus:	2880 nm	
Suspension mit 2 Zyklen:	273 nm	0,154

60

65

Beispiel 4

Herstellung einer 9%igen Nanosuspension mit RMKP 22/Tween 80 — Durchmesser der Nanosuspension als Funktion der Zyklenzahl

5	Grundrezeptur: RMKP 22	9,0
10	Glycerol 85%	16,7
10	Tween 80	0,3
10	Aqua dest. ad	100,0

15 Herstellung der Suspension und anschließende Homogenisation wie in Beispiel 1. Homogenisationsparameter: 1500 bar, 1 bis 7 Zyklen. Die Nanosuspension wurde mit der PCS vermessen. In Fig. 4 werden die PCS-Durchmesser als Funktion der Zyklenzahl aufgetragen. Bereits nach ca. 3 Zyklen wird fast der minimale Durchmesser der Nanosuspension von 610 nm erzielt.

20 Um die Injizierbarkeit von Nanosuspensionen zu beurteilen wurden absolute Partikelzahlen pro Volumeneinheit Suspension mit dem Coulter counter bestimmt (vergl. Beispiel 6).

Beispiel 5

Herstellung einer 9%igen Nanosuspension mit RMKP 22/Lecithin — Durchmesser der Nanosuspension als Funktion der Zyklenzahl

25	Grundrezeptur: RMKP 22	9,0
30	Glycerin 85%	2,5
30	Phospholipon 90	0,6
30	Aqua dest. ad	100,0

35 Herstellung der Suspension und anschließende Homogenisation wie in Beispiel 1. Homogenisationsparameter: 1500 bar, 1 bis 10 Zyklen. Die Darstellung des mittleren PCS-Durchmessers gegen die Zyklenzahl in Fig. 5 ergibt einen fast minimalen Durchmesser der Nanosuspension nach 7 Zyklen, 780 nm. Um die Abnahme der Partikel auch im Größenbereich von 1 µm bis zu mehreren µm als Funktion der Zyklenzahl zu verfolgen, wurden die Proben im LD untersucht. Die Auswertung erfolgte über einen Auftrag des Durchmessers 99% gegen die Zyklenzahl (Fig. 6). Hier wird ebenfalls nach ca. 7 Zyklen fast der minimale Durchmesser der Nanosuspension erzielt. Durchmesser 99% bedeutet, daß 99% der Partikel kleiner als dieser Wert sind (Volumenverteilung!, nicht Anzahlverteilung). Dieser Durchmesser ist ein sensitives Maß für die Reduzierung des Anteils an Mikrometerpartikeln. Nach 10 Zyklen ist auch hier die Grenzdispersität erreicht, 99% der Teilchen sind <3,87 µm, 100% sind <5,29 µm.

40 Das Dispergier- und Mahlverhalten bei der Herstellung und die dabei erzielbaren Teilchgrößen sind bei Tween 80 und Phospholipon ähnlich.

45 Das Laser Diffraktometer liefert nur relative Verteilungen. Um die Injizierbarkeit von Nanosuspensionen zu beurteilen, wurden daher absolute Partikelzahlen pro Volumeneinheit Suspension mit dem Coulter counter bestimmt (vergl. Beispiel 6).

Beispiel 6

55 Herstellung einer 9%igen Nanosuspension mit RMKP 22/Tween 80, — Anteil an Partikeln im Mikrometerbereich und Beurteilung der i. v. Injizierbarkeit

Das Laser Diffraktometer liefert nur relative Verteilungen. Um die Injizierbarkeit von Nanosuspensionen zu beurteilen, wurden daher von den in Beispiel 4 hergestellten Nanosuspensionen die absolute Partikelzahlen pro Volumeneinheit Suspension mit dem Coulter counter Multisizer II bestimmt. Charakterisierungsparameter ist die Anzahl der Partikel > 5 µm pro µl Nanosuspension. In Abb. 7 wurden vergleichend die Anzahl der Partikel > 5 µm pro µl Originalprobe der Nanosuspension A (9% RMKP 22, 0,3% Tween 80, 16,7% Mannitol, Aqua ad 100 Gew.-%, Fig. 7 Probe A) und der FettEmulsionen zur parenteralen Ernährung (Lipofundin 10% und Intralipid 20%, Fig. 7 Lipo 10 und Intra 20) dargestellt. Weiterhin wurden Proben untersucht, deren Anzahl der Partikel > 5 µm durch einen Zentrifugationsschritt gesenkt wurden. Die Nanosuspension B wurde 30 min bei 1559 g, die Nanosuspension C 30 min bei 3056 g zentrifugiert (Fig. 7: Probe B und Probe C).

60 Die Anzahl der Partikel im Mikrometerbereich liegt bei den zur i. v. Infusion zugelassenen Emulsionen (Infusionsvolumen >= 500 ml p. d.) und der Nanosuspension A (Injektionsvolumen ca. 1—20 ml) bei 2,9—3,3 mg/ml. Gezielte Abscheidung von Partikeln > 5 µm durch Zentrifugation kann deren Anzahl bei den

Nanosuspensionen B und C um ein Mehrfaches unter die Werte der Emulsionen auf 1,5 mg/ml senken (Fig. 7: Probe B und Prob C, Prob A bei 1559 g bzw. 3056 g über 30 min zentrifugiert.).

Beispiel 7

5

Vergleich der Sättigungslöslichkeit von Mikropartikeln und Nanosuspensionen

Die Bestimmung der Sättigungslöslichkeit C_{sm} der Mikropartikel des luftstrahlgemahlenem Arzneistoffes RMKP 22 (Durchmesser 3,64 μm) erfolgte durch Schütteln sowohl in Wasser als auch in einer 0,3%ige Tween/16,7%iger wäßriger Mannitlösung über 7 Tage. Nach 7 Tagen war ein Löslichkeitsplateau erreicht. Für beide Medien wurde eine identische Sättigungslöslichkeit gefunden, was Solubilisationseffekte für den Wirkstoff ausschließt. Die Bestimmung der Sättigungslöslichkeit C_{sm} in zwei RMKP 22-Nanosuspensionen (Durchmesser 800 nm und 300 nm) erfolgte im Dispersionsmedium (Tween 80/Mannitlösung) nach Abzentrifugieren der Feststoffphase. In der Fig. 8 sind die Sättigungskonzentrationen von luftstrahlgemahlenen RMKP 22-Mikropartikeln (Probe MP, Durchmesser 2,40 μm) sowie von zwei RMKP-Nanosuspensionen (Probe NS 800 nm, Probe NS 300 nm, mittlerer Durchmesser: 800 und 300 nm) gegenübergestellt. Die Sättigungslöslichkeit C_{sm} der Mikropartikel liegt bei 1,97 mg/l und wird erst nach dreitägigem Schütteln erreicht. Dies bedeutet, daß sich der Arzneistoff sehr langsam auflöst. Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen der Sättigungslöslichkeit der beiden Pulver detektiert. Die Sättigungslöslichkeit der Nanosuspension wurde analog 7 Tage nach Herstellung bestimmt und ergab Werte von 3,29 mg/l und 3,52 mg/l. Eine Erhöhung der Sättigungslöslichkeit mit abnehmender Teilchengröße ist in der Gleichung von Ostwald-Freundlich beschrieben, wobei die gemessenen Werte jedoch nicht nur auf eine reine Vergrößerung der Oberfläche zurückgeführt werden.

10

15

20

25

Beispiel 8

25

Auflösungsverhalten von Nanosuspensionen im Vergleich zu Mikropartikeln

Grundrezeptur Nanosuspension:

RMKP 22	9,0	30
Tween 80	0,3	
Mannit	16,7	
Aqua dest ad	100	35

35

Die Auflösung von Partikeln läßt sich mit einem Coulter counter bestimmen. Nach Einbringen von wenigen μl Partikelsuspension in das Meßvolumen von 100 ml kommt es bei löslicher Substanz im Laufe von drei aufeinanderfolgenden Wiederholungsmessungen zu einem Auflösen der Partikel, die Volumenkurve von Messung 1 bis 3 nimmt ab. Um Auflöseprozesse zu verhindern, mißt man bei derartigen Substanzen in einer mit Substanz gesättigter NaCl-Lösung.

40

Zur Herstellung einer mit Arzneistoff gesättigten Lösung wurde die 0,9% NaCl-Lösung mit luftstrahlgemahlenem Arzneistoff im Überschuß versetzt und durch Schütteln wurde die Sättigungslöslichkeit der Mikropartikel C_{sm} erreicht. Die gesättigte Arzneistofflösung wurde gezielt nicht mit grobkristallinem sondern mit Arzneistoff-Mikropartikel hergestellt, damit sich nach Ostwald-Freundlich auch die höhere Sättigungskonzentration Sättigungslöslichkeit über diesem feindispersen System einstellt.

45

Das Einbringen von luftstrahlgemahlenen RMKP 22 Arzneistoffpartikeln, d. h. Partikeln mit einem Durchmesser 3,64 μm , in diese mit Arzneistoff gesättigte 0,9% NaCl-Lösung führte demzufolge innerhalb der Meßzeit von ca. 10 Minuten (drei Wiederholungsmessungen a 150 s im Abstand von 100 s) zu keinerlei Auflösungerscheinungen, die drei nacheinander erhaltenen Meßkurven sind deckungsgleich (Fig. 9). Das Gesamtvolumen der Partikel einer Probe beträgt während der ersten Messung 393.000 μm^3 , während der zweiten Messung 391.400 μm^3 und dann 386.500 μm^3 (Fig. 9). Das Gesamtvolumen der Partikel bleibt über den Zeitraum des Meßzyklusses konstant.

50

Das Vermessen der Nanosuspension, d. h. Partikeln in Nanometergröße, führte — trotz mit Arzneistoff gesättigter 0,9% NaCl-Lösung — zu einem Auflösen der Partikel innerhalb der Meßzeit von ca. 10 min, es lösten sich 65% der Partikel auf. Die Coulter counter Volumenverteilung der Nanosuspension bei drei aufeinanderfolgenden Messungen (Start der Messung zu den Zeiten: T=0s, T=450 s, T=1100 s, Dauer einer Messung: 150 s) ergibt ein Gesamtvolumen der Partikel während der ersten Messung von 121.000 μm^3 , während der zweiten Messung von 83762 μm^3 und während der dritten Messung einen Wert von 42038 μm^3 (Fig. 10). Die abnehmende Fläche unter der Volumenverteilungskurve ist ein Maß für das Auflösen der Nanosuspension.

55

Eine über den Zeitraum eines Coulter counter Meßzyklusses beobachtete Abnahme des Gesamtvolumens der Partikel einer Probe dokumentiert das Auflösungsverhalten der Nanopartikel im gewählten Meßmedium und zeigt das konstante Verhalten der mikronisierten Partikel im gleichen Meßmedium.

60

65

Beispiel 9

Langzeitstabilität von Nanosuspensionen

5 **Grundrezepturen:**
 A. 9% RMKP 22, 0,3% Tween 80, 16,7%, Mannit, Aqua dest ad 100%
 B. 9% RMKP 22, 1% Tween 80, 16,7%, Mannit, Aqua dest ad 100%
 C. 9% RMKP 22, 0,6%, Phospholipon 90%, Aqua dest. ad 100%

10 Die Herstellung der Rezepturen erfolgte wie in Beispiel 1 beschrieben, Homogenisationsparameter: 1500 bar, 10 Zyklen. Analytik mit der PCS (Hauptdurchmesser) und mit dem Laser Diffractometer (Durchmesser 99% und 95%).
 Die PCS Durchmesser und die dazugehörigen Polydispersitätsindices der gelagerten Nanosuspensionen betragen:

15 Charge A 740 nm 0,259
 Charge B 719 nm 0,282
 Charge C 286 nm 0,310.

20 Durchmesser und Polydispersitätsindices zeigten keine signifikante Änderung der Partikelgrößenverteilung während der Lagerzeit. Auch die LD-Durchmesser 99% (Fig. 11) und 95% (Fig. 12) der Nanosuspensionen A, B und C bleiben über eine Lagerzeit von 8 Wochen (w8) im Vergleich zu den Durchmessern am Herstellungstag (d0) konstant.

Beispiel 10

Stabilität von Nanosuspensionen bei der Sterilisation: Autoklavieren A121

Zusammenhang der Stammsuspension A

30 3% RMKP 22, 0,3% Tween 80, 16,7% Mannitol, Aqua dest ad 100 Gew.-%.
 Zur Sterilisation wurde die Stammsuspension A auf Arzneistoff-Anwendungskonzentrationen und damit auf die Tensidkonzentrationen von 1% (Fig. 13: A 1 + 2) und auf 0,3% (Fig. 13: A 1 + 9) mit Aqua dest. verdünnt. Die Sterilisation erfolgte mit gespanntem Dampf im Autoklaven nach dem Deutschen Arzneibuch, 10. Ausgabe (15 Minuten, 121°C bei 2 bar). Die Partikelanalytik erfolgte mit dem Coulter counter und mit der PCS.
 Die Fig. 13 zeigt die Coulter Counter Ergebnisse von der Stammsuspension A (Fig. 13: Stammsuspension A), von den Nanosuspensionen A 1 + 2 und A 1 + 9 vor der Sterilisation (Fig. 13: A 1 + 2/9, vor Sterilisation) und nach der Sterilisation (Fig. 13: A 1 + 2/ + 9, autoklaviert). Als Vergleich sind die Anzahl der Partikel > 5 µm pro µl in Lipofundin 10% (Fig. 13: Lipofundin 10%) herangezogen worden. PCS-Daten ergeben den Partikelhauptdurchmesser der Stammsuspension A sowie die Hauptdurchmesser der Nanosuspensionen A 1 + 2 und A 1 + 9 nach dem Autoklavieren (Fig. 14: A 1 + 2/ + 9, autoklaviert). Die Anzahl der Partikel größer 5 µm stieg infolge der Temperaturbelastung der Nanosuspensionen und dadurch entstehender Aggregatbildung an. In der mit 2 Teilen Wasser verdünnten Nanosuspension A 1 + 2 erhöhte sich die Anzahl an Partikeln > 5 µm über den Wert der höher konzentrierten, nicht sterilisierten Stammsuspension A, blieb jedoch noch deutlich unter den Werten der FettEmulsionen. Verdünnung mit 9 Teilen Wasser senkte die Wahrscheinlichkeit der Kollision zweier Partikel durch die Verringerung der Partikelkonzentration so stark, daß ein signifikanter Anstieg in der Anzahl an Partikeln vor und nach Sterilisation nicht mehr detektierbar war. Die Durchmesser erhöhten sich beim Autoklavieren um 98 nm bzw. 91 nm (A 1 + 2/A 1 + 9), was die i. v. Injizierbarkeit nicht beeinträchtigt (Fig. 14).

Beispiel 11

Stabilität von Nanosuspensionen bei der Sterilisation: Gamma-Sterilisation

Zusammensetzung der Nanosuspensionen A und B

55 Nanosuspension A: 2% RMKP, 0,3% Tween 80, 16,7% Mannitol, Aqua dest ad 100 Gew.-%.
 Nanosuspension B: 3% RMKP, 0,3% Tween 80, 16,7% Mannitol, Aqua dest ad 100 Gew.-%.
 Die Nanosuspensionen A und B wurden mit einer Kobalt-60-Quelle und einer Dosis von 2,5 Mrad (25 kGray) sterilisiert. Die Analytik erfolgte mit dem Coulter counter Multisizer II und der PCS.
 60 Die Anzahl an Partikeln > 5 µm pro µl der Nanosuspensionen A und B vor der Sterilisation und nach der Sterilisation (Fig. 15: Ns A, Ns B/Ns A, gamma-steril, Ns B, gamma-steril) werden mit dem Coulter counter erfaßt (Fig. 15). Als Vergleich dienen die Partikelanzahlen in Lipofundin 10% und Intralipid 20%;
 12.176 und 22.525 Partikel > 5 µm pro µl Emulsion.
 65 Die PCS Partikeldurchmesser der Nanosuspensionen A und B vor (NS A/NS B) und nach der Sterilisation (NS A, gamma-steril, NS B, gamma-steril) sind in der Fig. 16 aufgeführt.
 Es kam zu einer moderate Erhöhung der Partikel > 5 µm bei der Sterilisation, bei der Nanosuspension A von

Kenndaten der Nan suspension:
 379 nm Durchmesser
 0,529 Polydispersitätsindex

5

Beispiel 15

Tetracain Nanosuspension < 100 nm hergestellt mit Kavitation

10	Grundrezeptur: Tetracain Base	1,0
	Pluronic F68	2,2
	Lecithin S75	0,3
15	Glycerol 85%	2,2
	Aqua dest ad	100,0

20 Die Herstellung erfolgte wie in Beispiel 1 beschrieben, Homogenisationsparameter: 1500 bar und 10 Zyklen.
 Analytik wurde mit PCS vorgenommen.

25 Kenndaten der Nanosuspension:
 91 nm Durchmesser
 0,489 Polydispersitätsindex

30 Durch die spezielle Zusammensetzung der Rezeptur (niedrige Konzentration der disper sen Phase) wurden Nanosuspensionen mit einer Partikelgröße unter 100 nm erhalten, die eine potentielles System für das Targeting z. B. zu Endothelzellen der Blutkapillaren sind (Partikelaufnahme erfolgt hier durch Pinocytose, die auf Partikel < 150 nm beschränkt ist).

Beispiel 16

35 Prednisolon Nanosuspension < 100 nm hergestellt mit Kavitation

40	Grundrezeptur: Prednisolon	1,0
	Pluronic F68	2,2
	Lecithin S75	0,3
	Glycerol 85%	2,2
45	Aqua dest ad	100,0

50 Die Herstellung erfolgte wie in Beispiel 1 beschrieben, Homogenisationsparameter: 1500 bar und 10 Zyklen.
 Analytik wurde mit PCS und Laser Diffraktometer (LD) vorgenommen.

55 Kenndaten der Nanosuspension:
 897 nm Durchmesser
 0,040 Polydispersitätsindex
 3,80 Durchmesser 95% (LD)
 4,74 μ m Durchmesser 99% (LD)

Patentansprüche

1. Arzneistoffträger, der Teilchen aus in Wasser unlöslichem oder nur wenig löslichem reinen Wirkstoff oder aus einem Gemisch von 2 oder mehr Wirkstoffen umfaßt, die bei Raumtemperatur fest sind und einen mit Photonenkorrelationsspektroskopie (PCS) bestimmten mittleren Durchmesser von 10 nm bis 1000 nm aufweisen, wobei der Anteil an Partikeln größer als 5 μ m in der Gesamtpopulation kleiner als 0,1% ist (Anzahlverteilung ermittelt mit Coulter counter).
2. Träger nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Arzneistoff bei Einbringung in Wasser oder wässrige Flüssigkeiten eine im Vergleich zu Pulvern des Arzneistoffes erhöhte Sättigungslöslichkeit und eine erhöhte Lösungsgeschwindigkeit aufweist.
3. Träger nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Teilchen der Hauptpopulation einen mittleren Durchmesser zwischen 40 und 1000 nm, insbesondere von 100 bis 800 nm, und bei geigneter Verfah- nsp-

ramet r- und Hilfsstoffauswahl zwischen 40 und 100 nm aufweist n.

4. Träger nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie durch Anwendung von Kavitation hergestellt werden (z. B. Kolben-Spalt-Homogenisator). 5

5. Träger nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie alternativ zu Anspruch 4 durch Anwendung von Scher- und Prallkräften (z. B. jet stream Prinzip der Kolloidmühle) hergestellt werden. 10

6. Träger nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie unter Ausschluß von Tensiden (tensidfrei) oder unter Verwendung von synthetischen, halbsynthetischen oder natürlichen Tensiden (z. B. Lecithin oder natürlichem, aufgereinigtem (fraktionierten) Lecithin) — einzeln oder in Mischung miteinander — in Konzentrationen von 0,001 — 30%, und insbesondere in sehr geringer Konzentration (< 1,0%, besonders < 0,5%), oder von Tensiden in Mischung mit einem oder mehreren anderen Stabilisatoren hergestellt werden. 15

7. Träger nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie unter Ausschluß der Verwendung von organischen Lösungsmitteln hergestellt werden.

8. Träger nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie ohne Verwendung von Ultraschallstäben, Kugel- oder Perlmühlen hergestellt werden. 20

9. Träger nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil der inneren oder Arzneistoffphase bezogen auf die Grundrezeptur 0,1 bis 30 Gew.-% und insbesondere 1 bis 20 Gew.-% beträgt. 25

10. Träger nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Arzneistoffträger aus einem Wirkstoff oder Wirkstoffen besteht, die in Wasser oder wäßrigen Lösungen gering löslich oder unlöslich sind. 30

11. Träger nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Arzneistoffträger aus einem Wirkstoff oder Wirkstoffen besteht, die in organischen Lösungsmitteln gering löslich oder unlöslich sind. 35

12. Träger nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Arzneistoffträger aus einem Wirkstoff oder Wirkstoffen besteht, die in Wasser oder wäßrigen Lösungen und in organischen Lösungsmitteln gering löslich oder unlöslich sind. 40

13. Träger nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Arzneistoffträger aus einem Wirkstoff oder Wirkstoffen besteht, die in Wasser oder wäßrigen Lösungen und/oder in organischen Lösungsmitteln eine mittlere Löslichkeit besitzen. 45

14. Träger nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß er außerdem eine oder mehrere dispersionsstabilisierende Substanzen umfaßt. 50

15. Träger nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß er bezogen auf die Grundrezeptur dispersionsstabilisierende Substanzen in einer Menge von 0,001 bis 20 Gew.-% und insbesondere 0,01 bis 5 Gew.-% umfaßt. 55

16. Träger nach Anspruch 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, daß die stabilisierenden Substanzen Verbindungen aus der Reihe der Poloxamere, Poloxamine, ethoxylierten Mono- und Diglyceride, ethoxylierten Lipide und Lipoide, ethoxylierten Fettalkohole und Alkylphenole, ethoxylierten Fettsäureester, Polyglycerether und -ester, Lecithine, Ester und Ether von Zuckern oder Zuckeralkoholen mit Fettsäuren oder Fettalkoholen, Phospholipide und Sphingolipide, Sterine, deren Ester oder Ether sowie deren Mischungen dieser Verbindungen umfassen. 60

17. Träger nach einem der Ansprüche 14, 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, daß die stabilisierende Substanz Eilecithin, Sojalecithin oder hydriertes Lecithin, deren Mischungen oder Mischungen aus einem oder beiden Lecithinen mit einer oder mehreren Phospholipidkomponenten, Cholesterin, Cholesterinpalmmitat, Stigmasterin oder andere Sterine umfaßt. 65

18. Träger nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß er außerdem Ladungsstabilisatoren umfaßt. 70

19. Träger nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß er Ladungsstabilisatoren bezogen auf die Grundrezeptur in einer Menge von 0,01 bis 20 Gew.-%, insbesondere 0,01 bis 2 Gew.-% umfaßt. 75

20. Träger nach Ansprüchen 18 und 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Ladungsstabilisatoren Dicetylphosphat, Phosphatidylglycerol, gesättigte oder ungesättigte Fettsäuren, Natriumcholat, Peptisatoren oder Aminosäuren umfassen. 80

21. Träger nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß er einen oder mehrere viskositäts erhöhende Stoffe umfaßt. 85

22. Träger nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß er viskositäts erhöhende Stoffe bezogen auf die Grundrezeptur in einer Menge von 0,1 bis 20 Gew.-% und insbesondere 0,5 bis 5 Gew.-% umfaßt. 90

23. Träger nach Anspruch 21 oder 22, dadurch gekennzeichnet, daß die viskositäts erhöhenden Stoffe Celluloseether und -ester, Polyvinyldeivate, Alginate, Xanthane, Pektine, Polyacrylate, Poloxamere und Poloxamine umfassen. 95

24. Träger nach einem der Ansprüche 21 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß er außerdem Zucker oder Zuckeralkohole, insbesondere Glucose, Mannose, Trehalose, Mannit und Sorbit umfaßt. 100

25. Träger nach einem der Ansprüche 21 bis 24, dadurch gekennzeichnet, daß er außerdem Ladungsträger umfaßt. 105

26. Träger nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Teilchen in destilliertem Wasser oder einem wäßrigen Medium oder in einem wäßrigen Medium mit Zusätzen aus Elektrolyten, Mono- und Disacchariden, Polyolen oder deren Mischungen dispergiert sind. 110

27. Träger nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusätze Natriumchlorid, Mannose, Glucose, Fructose, Xylose, Mannit, Sorbit, Xylit und Glycerin umfassen. 115

28. Träger nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Teilchen lyophilisiert oder sprühgetrocknet sind. 120

29. Träger nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß er aus einem oder aus mehreren Wirkstoffen besteht.

30. Träger nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, daß bei mehreren Wirkstoffen ein Wirkstoff oder mehrere Wirkstoffe in einem anderen oder mehreren anderen gelöst sind (sog. feste Lösung) oder dispergiert sind (s. g. feste Dispersion), an deren Oberfläche adsorbiert sind oder als Lösung in dem Teilchen dispergiert sind.

31. Träger nach einem der Ansprüche 1 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß sie in einem nichtwässrigen Medium dispergiert sind.

32. Träger nach Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, daß sie in einem flüssigen, halbfesten oder festen Medium dispergiert sind.

33. Träger nach Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, daß sie in einem flüssigen ölichen Medium wie Ricinusöl, Erdnußöl, Olivenöl, Neutralöl (Miglyol 812), Sesamöl, Maisöl, Baumwollsamenöl, Mandelöl, Mittelkettige Triglyceride oder anderen Ölen dispergiert sind.

34. Träger nach Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, daß das Medium aus Lipiden oder Lipoiden oder deren Mischungen besteht.

35. Träger nach Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, daß das Medium aus Mono-, Di-, Triglyceriden (z. B. Witepsole, Softisane), Wachsen, Fettalkoholen und Fettalkoholestern, Bienenwachs, Ölsäureoleylester, Isopropylmyristat, Wollwachs oder deren Mischungen besteht.

36. Träger nach Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, daß das Medium aus längerkettigen organischen Molekülen oder Polymeren, aus flüssigen, halbfesten oder festen Polyethylenlykolen, Poloxameren, Poloxaminen oder deren Mischungen besteht.

37. Verfahren zur Herstellung der Arzneistoffträger nach Ansprüchen 1 bis 4 und 6 bis 36, dadurch gekennzeichnet, daß sie durch Kavitation erzeugt werden. Der Arzneistoff oder die Arzneistoffmischung werden zu einem Pulver gemahlen, in einem Dispersionsmittel (Wasser oder wässriges Medium) dispergiert und mit Druck durch einen Spalt gepreßt, in dem es zur Kavitation kommt. Geräte zur Erzeugung der Kavitation sind z. B. ein Kolben-Spalt-Homogenisator (z. B. APV Gaulin, Lübeck, Germany) oder eine French Press (SLM Instruments, Urbana, Ill, USA).

38. Verfahren zur Herstellung der Arzneistoffträger nach Ansprüchen 1 bis 3, 5 bis 36, dadurch gekennzeichnet, daß sie durch Scher- und Prallkräfte erzeugt werden. Der Arzneistoff oder die Arzneistoffmischung werden zu einem Pulver gemahlen, in einem Dispersionsmittel (Wasser oder wässriges Medium) dispergiert und anschließend naßgemahlen, z. B. in einem jet stream System (z. B. Microfluidizer, Microfluidics Corp, Newton Mass. 02164, USA; Nanojet, Nanojet Engineering GmbH, 44339 Dortmund, Germany).

39. Verfahren zur Herstellung der Arzneistoffträger nach Ansprüchen 1 bis 3, 5 bis 36, dadurch gekennzeichnet, daß sie durch Scher- und Prallkräfte erzeugt werden. Der Arzneistoff oder die Arzneistoffmischung werden zu einem Pulver gemahlen, in einem Dispersionsmittel (Wasser oder wässriges Medium) dispergiert und anschließend naßgemahlen, z. B. in einem Rotor Stator-Stator-System (Kolloidmühle).

40. Verwendung des Arzneistoffträgers gemäß einem der Ansprüche 1 bis 39 zur Applikation von Arzneimittelwirkstoffen.

Hierzu 7 Seite(n) Zeichnungen

40

45

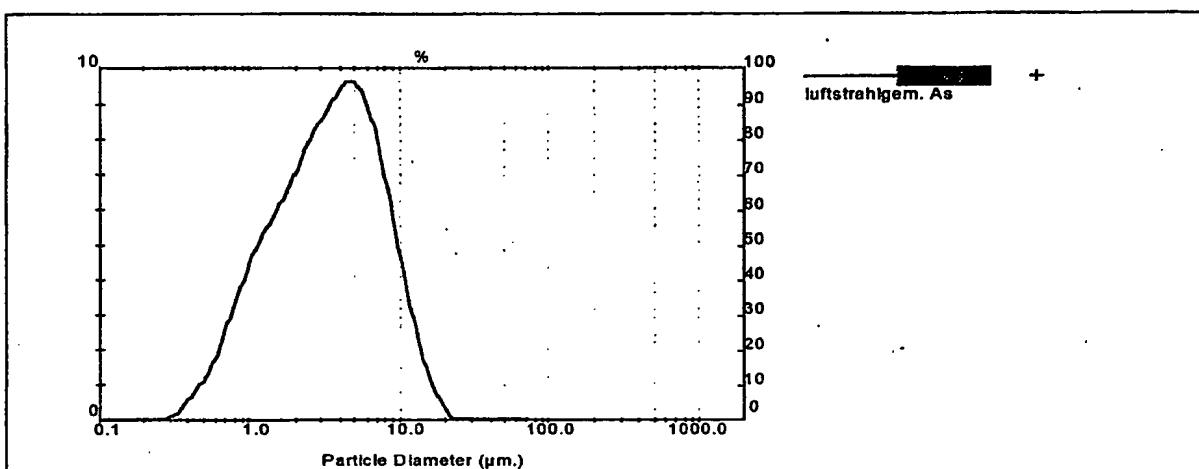
50

55

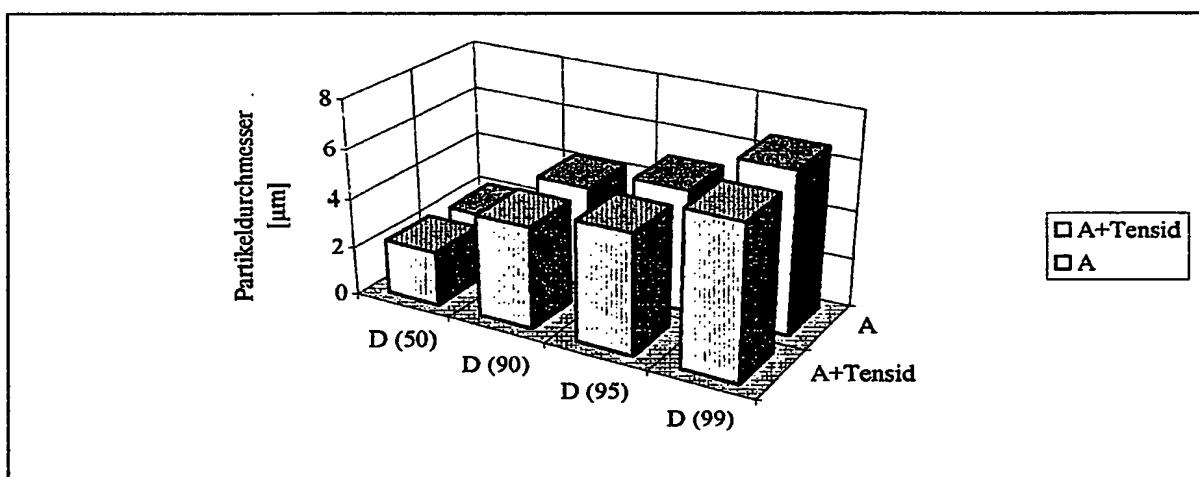
60

65

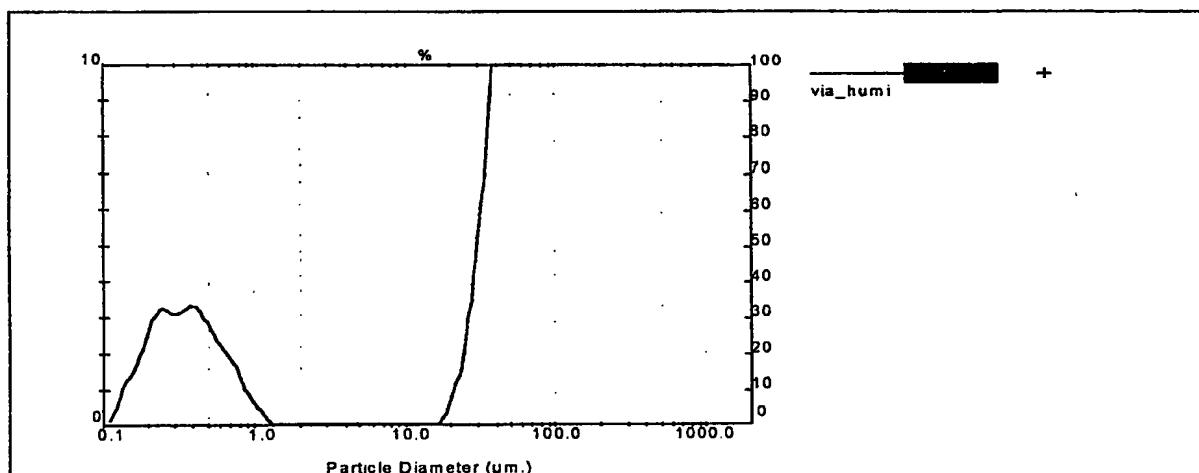
- Leerseite -



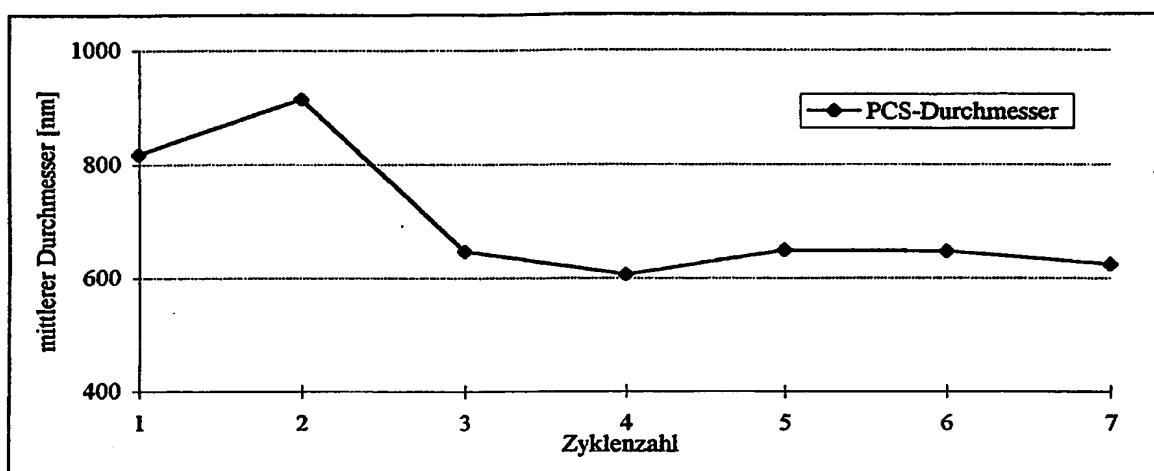
Figur 1



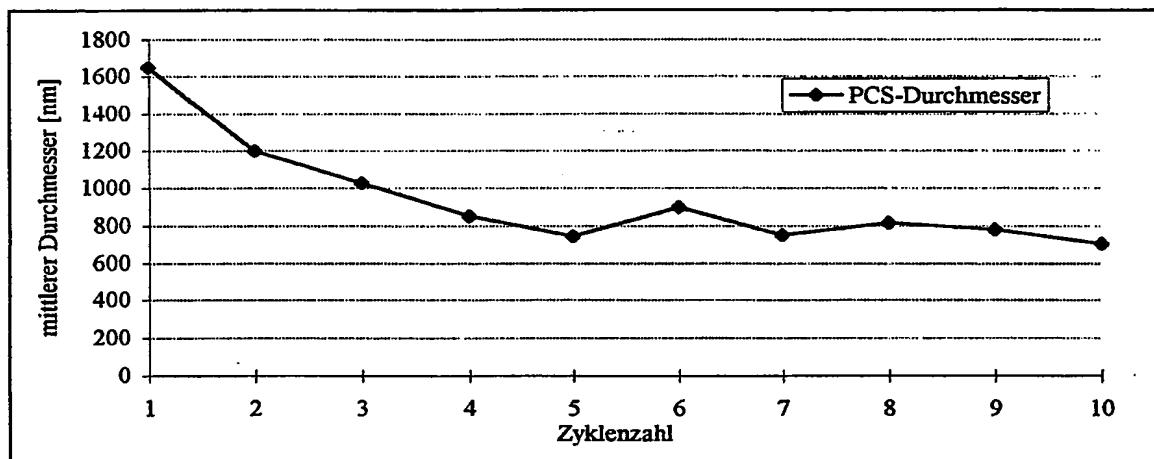
Figur 2



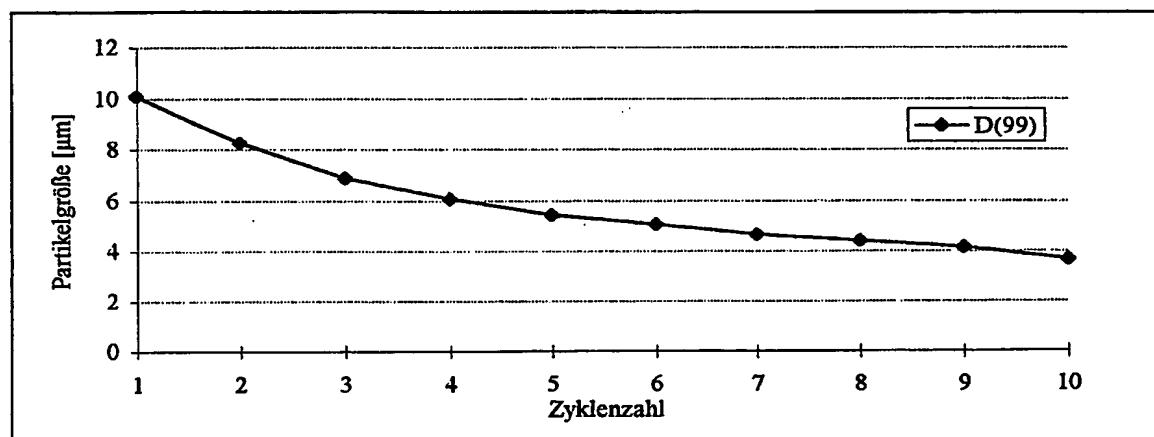
Figur 3



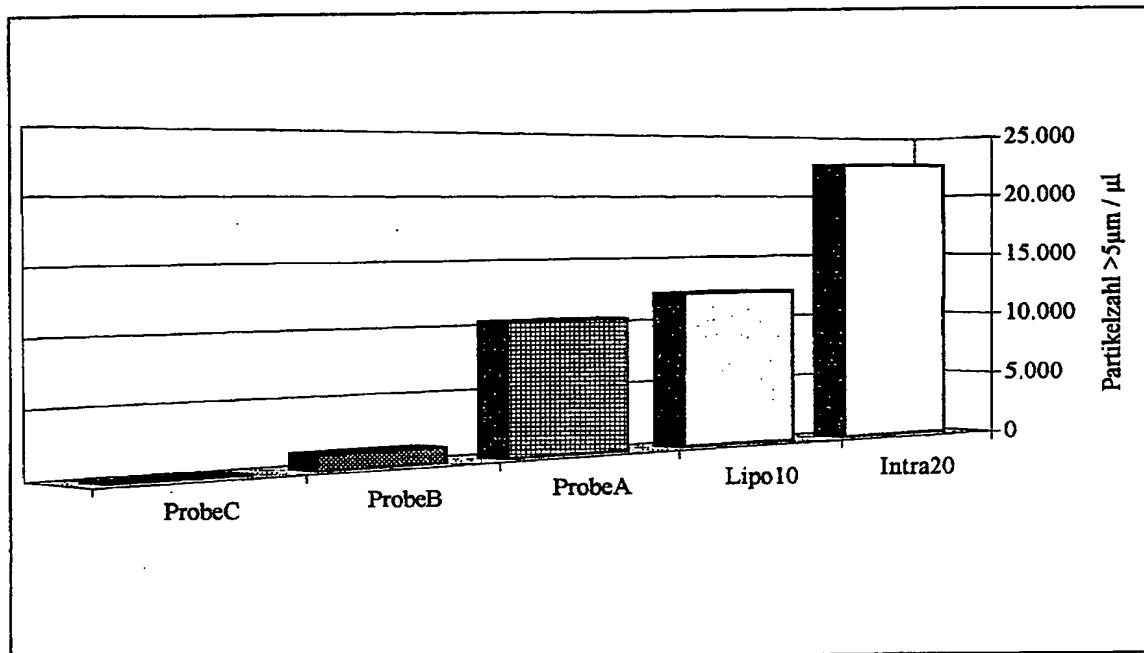
Figur 4



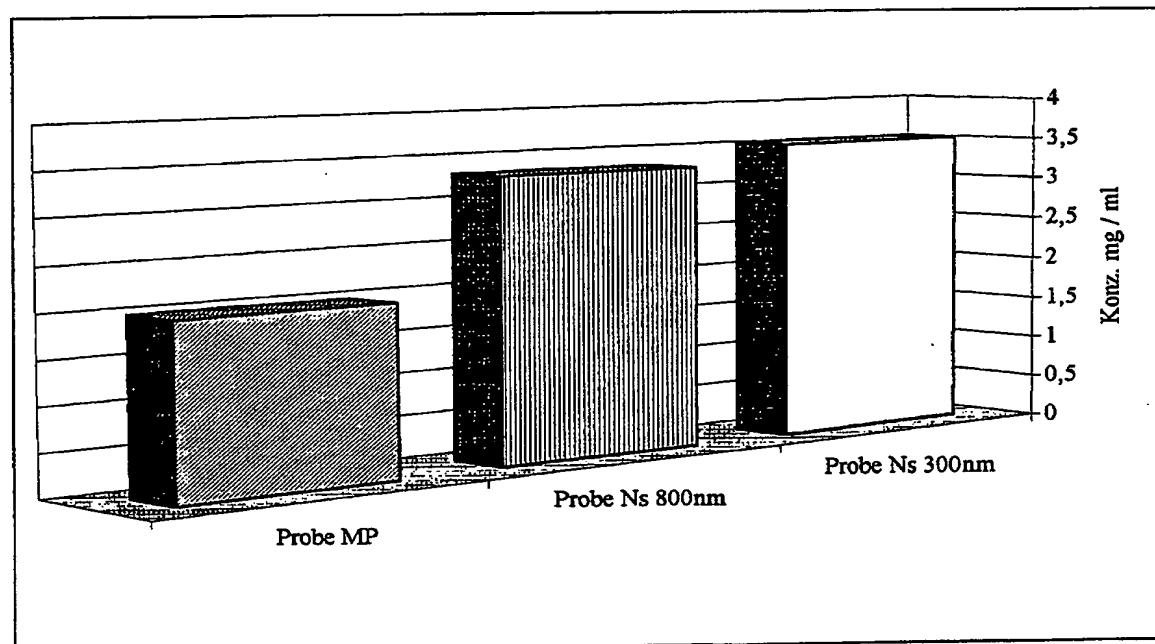
Figur 5



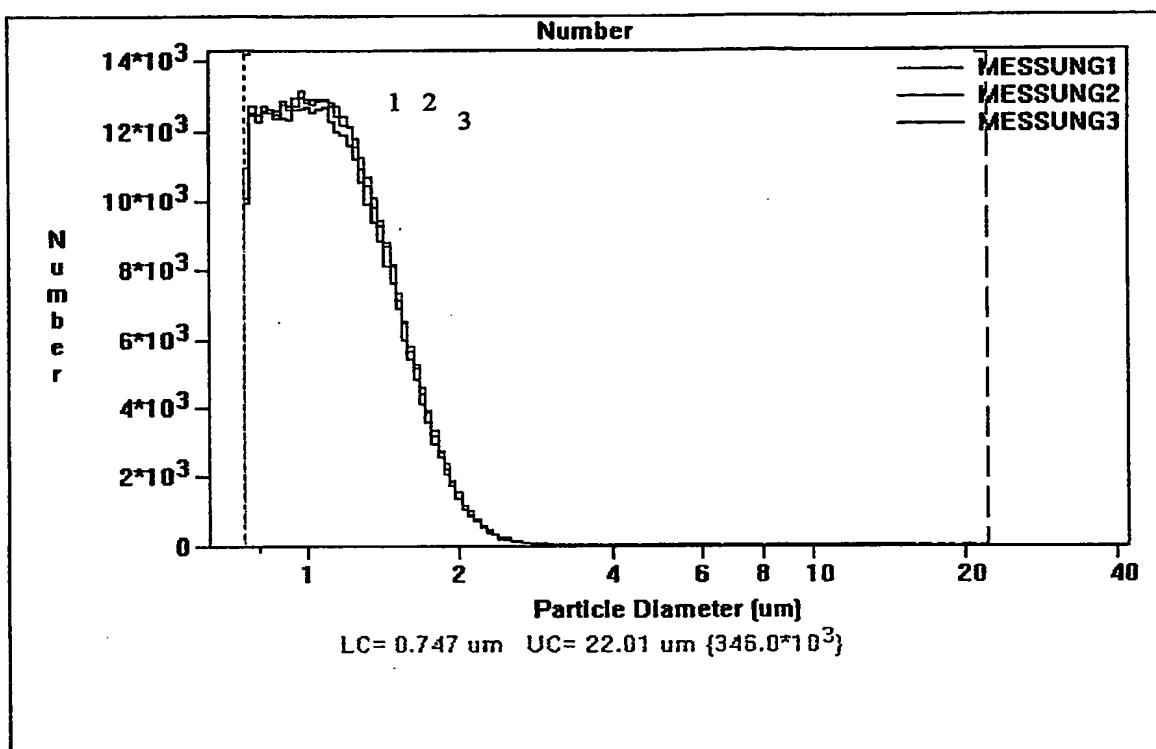
Figur 6



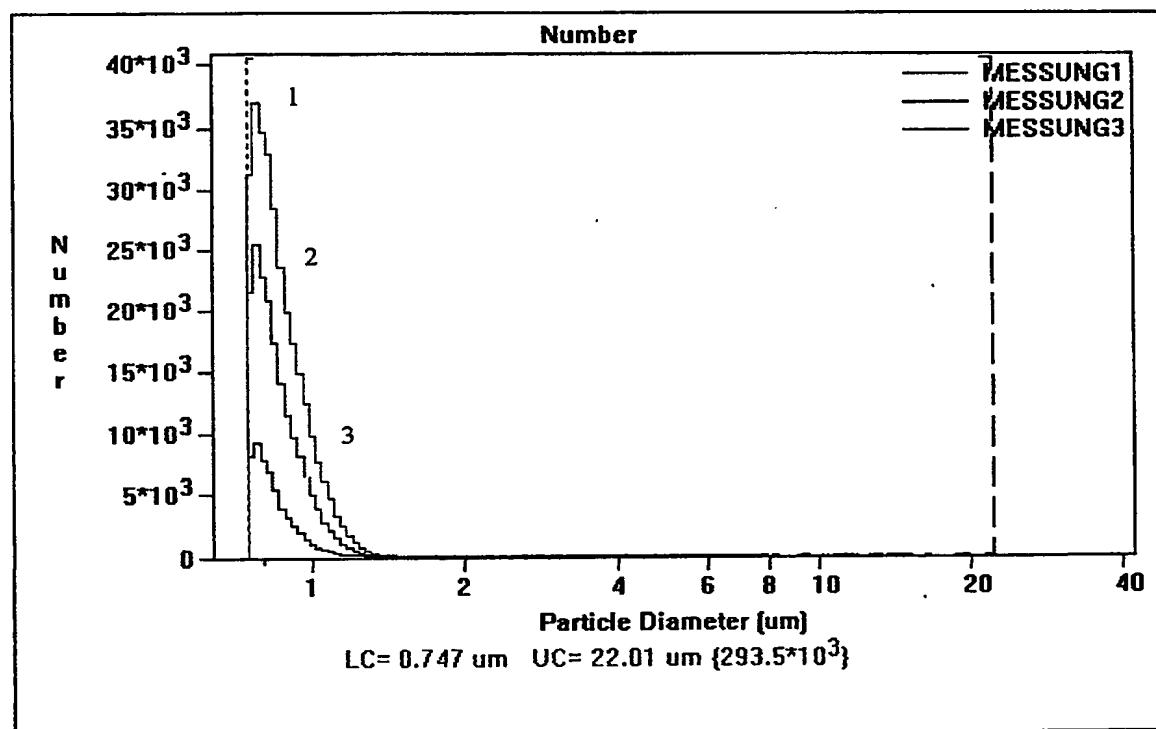
Figur. 7



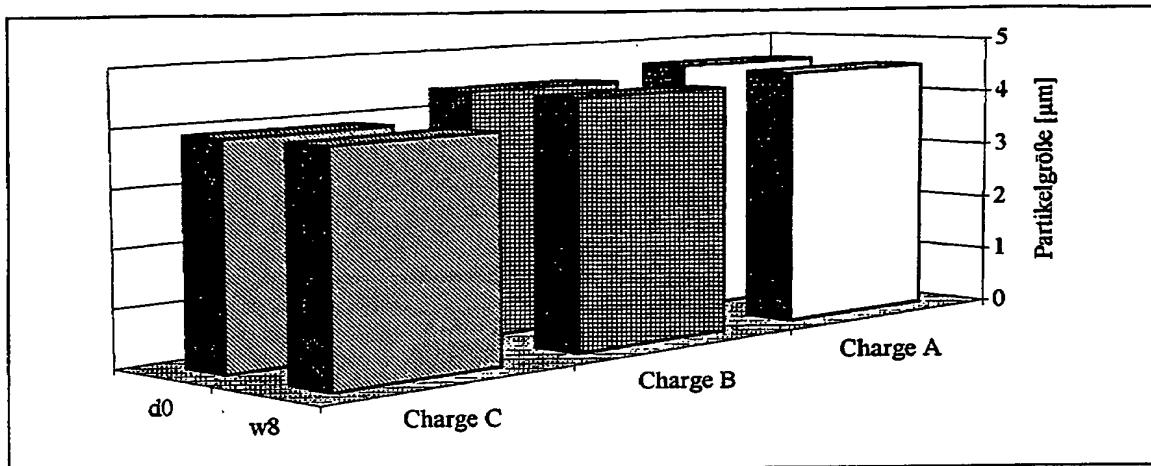
Figur 8



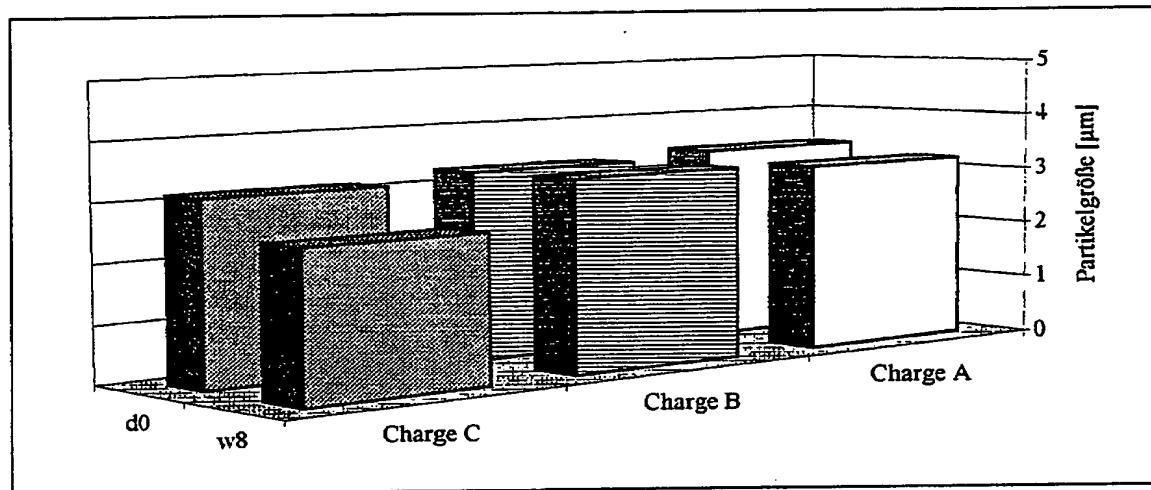
Figur 9



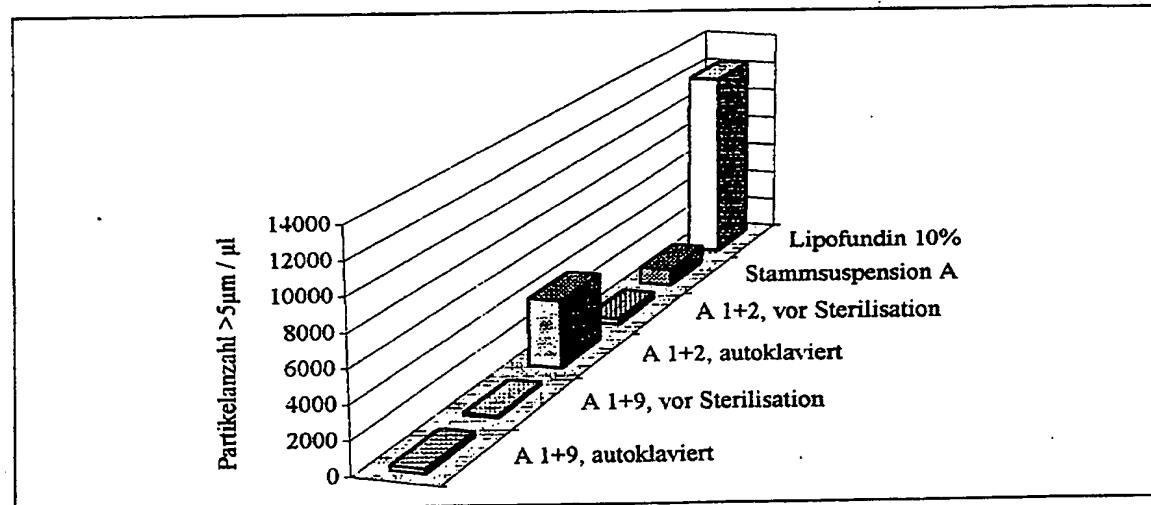
Figur 10



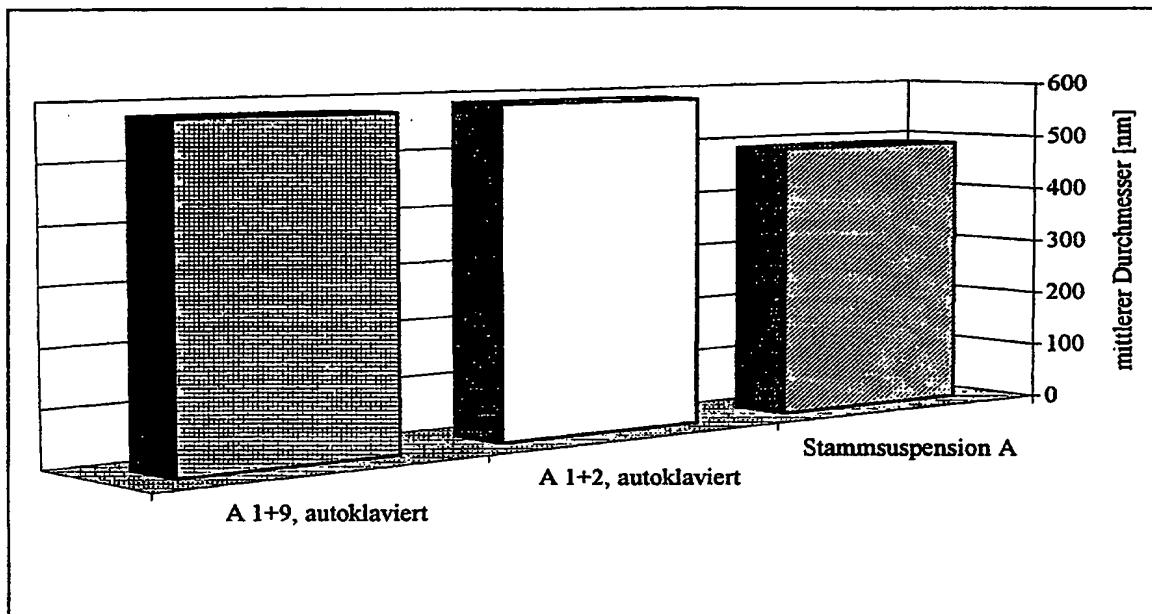
Figur 11



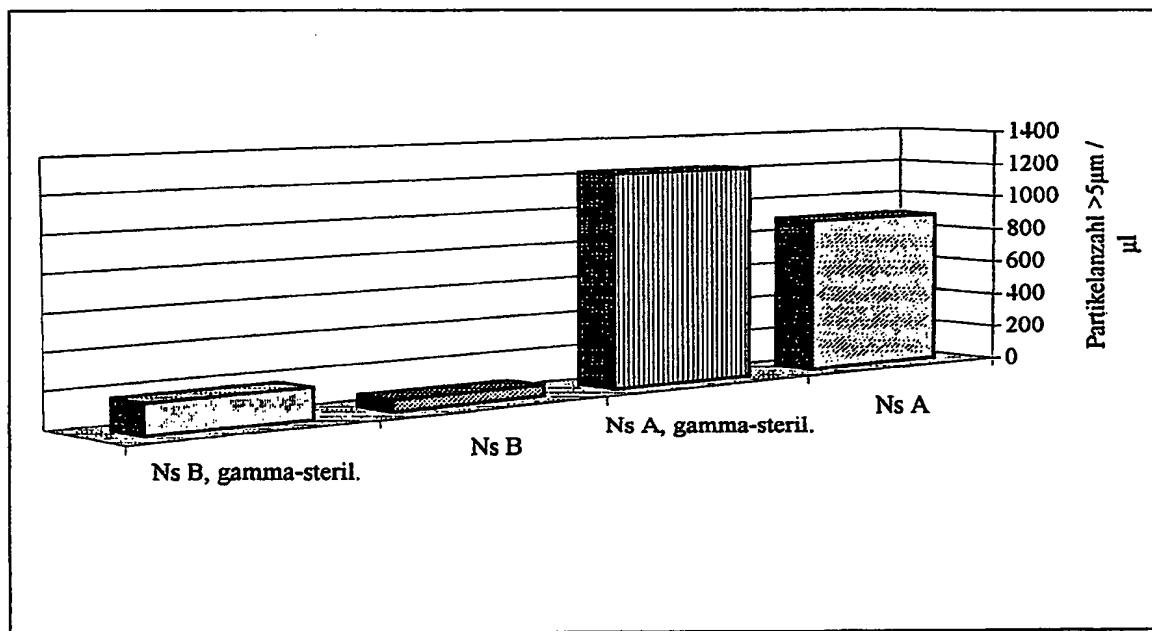
Figur 12



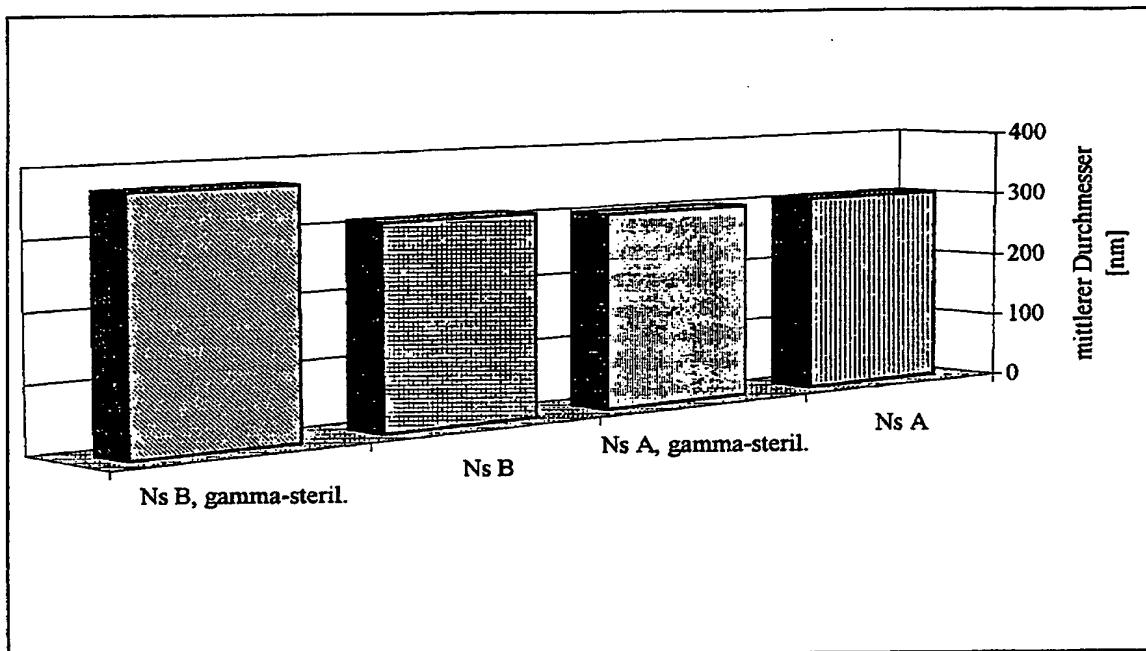
Figur 13



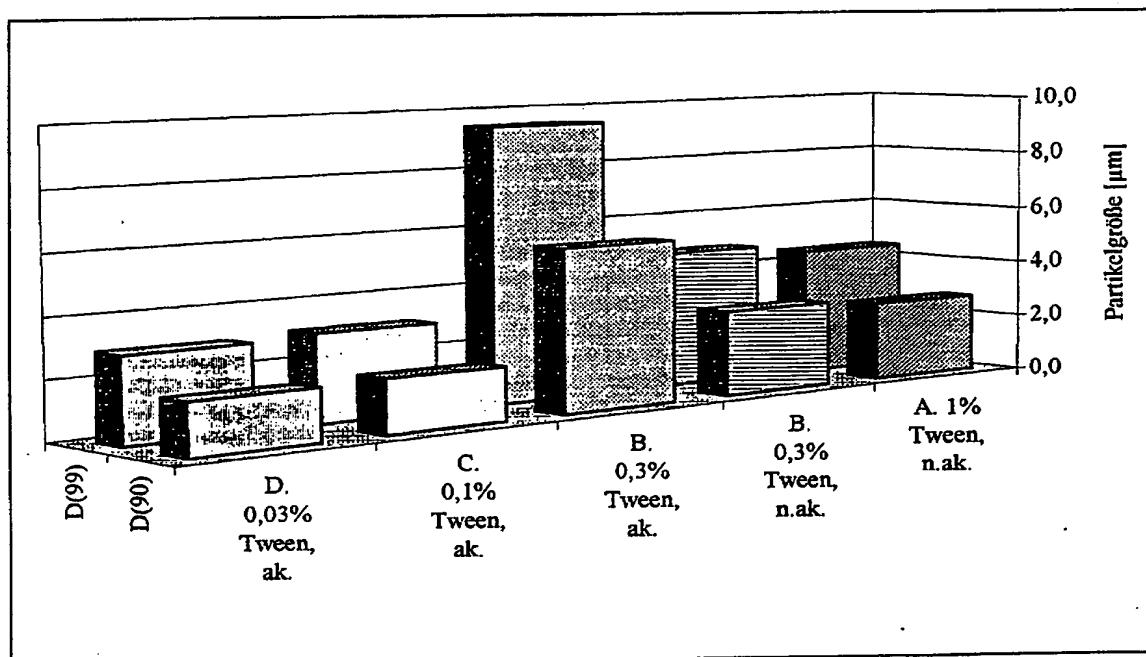
Figur 14



Figur 15



Figur 16



Figur 17